

MCH RECEPTOR ANTAGONIST

Publication number: JP2004315511

Publication date: 2004-11-11

Inventor: SEKIGUCHI YOSHISA; SHIKANUMA KOSUKE;
OMODERA KATSUNORI; TRAN THUY-ANH; KRAMER
BRYAN AUBREY; BEELEY NIGEL ROBERT ARNOLD

Applicant: TAISHO PHARMA CO LTD

Classification:

- International: C07D239/95; A61K31/517; A61K31/5377; A61P3/04;
A61P25/22; A61P25/24; C07D401/12; C07D401/14;
C07D403/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D409/14;
C07D413/12; C07D413/14; C07D417/12; C07D417/14;
C07D239/00; A61K31/517; A61K31/5375; A61P3/00;
A61P25/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00;
C07D409/00; C07D413/00; C07D417/00; (IPC1-7):
C07D239/95; A61K31/517; A61K31/5377; A61P3/04;
A61P25/22; A61P25/24; C07D401/12; C07D401/14;
C07D403/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D409/14;
C07D413/12; C07D413/14; C07D417/12; C07D417/14

- European:

Application number: JP20040095046 20040329

Priority number(s): JP20040095046 20040329, JP20030093418 20030331

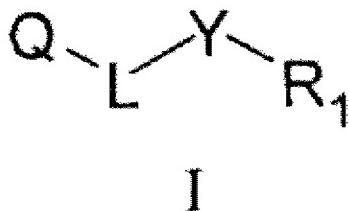
[Report a data error here](#)

Abstract of JP2004315511

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compound acting as an MCH (melanin-concentrating hormone) receptor antagonist and provide a method for using the compound in a medicinal agent composition.

SOLUTION: A new compound acting as the MCH receptor antagonist is expressed by formula I. The compound is useful in a medicinal composition for preventing or treating fatness, fatness-associated abnormality, prophylaxis or melancholia.

COPYRIGHT: (C)2005,JPO&NCIPI



(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-315511

(P2004-315511A)

(43) 公開日 平成16年11月11日(2004.11.11)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 239/95

A61K 31/517

A61K 31/5377

A61P 3/04

A61P 25/22

F 1

C07D 239/95

A61K 31/517

A61K 31/5377

A61P 3/04

A61P 25/22

テーマコード(参考)

4C063

4C086

審査請求 未請求 請求項の数 20 O L (全 988 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2004-95046(P2004-95046)

(22) 出願日

平成16年3月29日(2004.3.29)

(31) 優先権主張番号

特願2003-93418(P2003-93418)

(32) 優先日

平成15年3月31日(2003.3.31)

(33) 優先権主張国

日本国(JP)

(71) 出願人

000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(74) 代理人

100066692

弁理士 浅村 翔

(74) 代理人

100072040

弁理士 浅村 肇

(74) 代理人

100107504

弁理士 安藤 克則

(74) 代理人

100102897

弁理士 池田 幸弘

(72) 発明者

関口 喜功

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者

鹿沼 幸祐

東京都豊島区高田3丁目24番1号

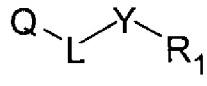
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】MCH受容体アンタゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、MCH受容体アンタゴニストとして作用する式：

【化1】



I

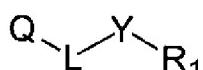
の新規の化合物に関する。これらの組成物は、その用途に肥満、肥満関連異常、不安またはうつ病の予防または治療が含まれる薬剤組成物中で有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物またはその塩。

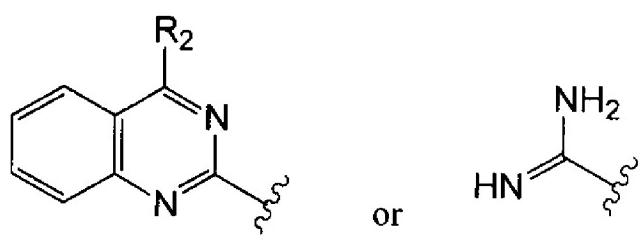
【化1】



[式中、

Qは、

【化2】



II

III

であり、

R₁ は、

(i) C₁ ~ C₁₆ アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₁₆ アルキル、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・オキソ、
- ・C₁ ~ C₃ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₃ アルコキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、
- ・C₁ ~ C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁ ~ C₃ アルキルカルボニルオキシ、
- ・カルボシクリルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・炭素環式アリール、
- ・C₁ ~ C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリール、
- ・C₁ ~ C₄ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₄ アルキル、
- ・オキソ、
- ・モノーまたはジ-C₁ ~ C₃ アルキルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジ-C₁ ~ C₃ アルキルアミノ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジ-C₁ ~ C₃ アルキルアミノ、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、

- ・・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・ヘテロシクリルオキシ、
- ・C₁～C₃アルキルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・モノーまたはジ-C₁～C₃アルキルアミノカルボニル、
- ・モノーまたはジ-C₁～C₃アルキルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジ-C₁～C₃アルキルアミノ、
- ・シアノ、
- ・炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、
- ・モノーまたはジ-炭素環式アリールアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジ-炭素環式アリールアミノ、
- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・ヘテロシクリル、
- ・C₁～C₄アルコキシカルボニルアミノ、
- ・ヘテロシクリルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・モノーまたはジ-C₁～C₃アルキルアミノ、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
- ・モノーまたはジ-炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・ハロゲン化モノーまたはジ-炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・モノーまたはジ-炭素環式アリールアミノ、
- ・ハロゲン化モノーまたはジ-炭素環式アリールアミノ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルチオ、

・ニトロ、
・C₁～C₃アルキル、
・C₃～C₆シクロアルキル、
・C₁～C₃アルキルで置換されたC₃～C₆シクロアルキル、
・C₃～C₆シクロアルケニル、
・カルボシクリル、
・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
・ハロゲン、
・C₁～C₃アルキル、
・C₁～C₃アルコキシ、
・C₂～C₃アルケニル、
・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃アルケニル、
・C₁～C₃アルキルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃アルケニル、
・炭素環式アリール、
・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
・ハロゲン、
・ヒドロキシ、
・ニトロ、
・C₁～C₄アルキル、
・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
・・・ハロゲン、
・・・ヒドロキシ、
・・・オキソ、
・・・炭素環式アリール、
・・・ヘテロシクリル、
・・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
・・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
・・・ハロゲン、
・・・ニトロ、
・・・C₁～C₃アルキル、
・・・C₁～C₃アルコキシ、
・・・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシ、
・・C₁～C₄アルコキシ、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルコキシ、
・・ハロゲン、
・・炭素環式アリール、
・・炭素環式アリールオキシ、
・・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
・・C₁～C₃アルキルカルボニルオキシ、
・・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
・・ハロゲン、
・・ニトロ、
・・C₁～C₃アルキル、

・・・C₁～C₃ アルコキシ、
 ・・・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
 ・・メルカプト、
 ・・C₁～C₃ アルキルチオ、
 ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキルチオ、
 ・・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
 ・・C₃～C₆ シクロアルキル、
 ・・炭素環式アリール、
 ・・ヘテロシクリル、
 ・・ヘテロシクリル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

・・ヒドロキシ、
 ・・C₁～C₃ アルキル、
 ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキル、
 ・・C₁～C₃ アルコキシ、
 ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
 ・・炭素環式アリール、
 ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 (i i) C₂～C₈ アルケニル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₈ アルケニル、

・ハロゲン、
 ・オキソ、
 ・C₁～C₃ アルコキシ、
 ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
 ・炭素環式アリール、
 ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・ハロゲン、
 ・・ヒドロキシ、
 ・・ニトロ、
 ・・C₁～C₃ アルキル、
 ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
 ・・C₁～C₃ アルコキシ、
 ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
 ・・ヘテロシクリル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

・・ヒドロキシ、
 ・・ニトロ、
 ・・C₁～C₃ アルキル、
 ・・C₁～C₃ アルコキシ、
 (i i i) C₂～C₄ アルキニル、

炭素環式アリールで置換されたC₂～C₄ アルキニル、

(i v) C₃～C₆ シクロアルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、

・C₁～C₃ アルキル、
 ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキル、
 ・・ヒドロキシ、
 ・・オキソ、
 ・・炭素環式アリール、
 ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、

・炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・炭素環式アリール、

(v) C₃～C₆ シクロアルケニル、

C₁～C₉ アルキルで置換されたC₃～C₆ シクロアルケニル、

(vi) カルボシクリル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、

・ヒドロキシ、

・ニトロ、

(vii) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・ハロゲン、

・ヒドロキシ、

・シアノ、

・ニトロ、

・C₁～C₉ アルキル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルキル、

・・ハロゲン、

・・ヒドロキシ、

・・オキソ、

・・C₁～C₉ アルコキシ、

・・炭素環式アリールオキシ、

・・モノーまたはジーC₁～C₉ アルキルアミノーN-オキシ、

・・モノーまたはジーC₁～C₉ アルキルアミノ、

・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₉ アルキルアミノ、

・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、

・・カルボシクリルイミノ、

・・炭素環式アリールで置換されたカルボシクリルイミノ、

・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、

・・C₁～C₉ アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、

・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、

・・C₁～C₉ アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、

・・炭素環式アリール、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・・ハロゲン、

・・・C₁～C₉ アルキル、

・・・ハロゲン化C₁～C₉ アルキル、

・・ヘテロシクリル、

・・C₁～C₉ アルキルで置換されたヘテロシクリル、

・C₂～C₉ アルケニル、

・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₉ アルケニル、

・C₁～C₉ アルコキシ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルコキシ、

・・ヒドロキシ、

・・ハロゲン、

・・カルボキシ、

・・モノーまたはジーC₁～C₉ アルキルアミノ、

・・炭素環式アリール、

・・ハロゲン化炭素環式アリール、

・・ヘテロシクリル、

- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキル、
- ・ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルキル、
- ・ $C_2 \sim C_3$ アルケニルオキシ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・ $C_1 \sim C_4$ アルキル、
- ・ハロゲン化 $C_1 \sim C_4$ アルキル、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、
- ・ヘテロシクリルオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・ハロゲン、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキル、
- ・ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルキル、
- ・炭素環式アリールで置換された $S(O)_2O$ 、
- ・カルボキシ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、
- ・モノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・アミノ、
- ・モノーまたはジー $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、
- ・シアノで置換されたモノーまたはジー $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキニルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキニルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換された $NHC(O)NH$ 、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換された $NHC(O)NH$ 、
- ・ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換された $NHC(O)NH$ 、
- ・炭素環式アリールジアゾ、
- ・モノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノで置換された炭素環式アリールジアゾ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、
- ・ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ハロゲン、
- ・シアノ、

- ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・ヘテロシクリルチオ、
 - ・C₁～C₃ アルキルカルボニル、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・C₁～C₇ アルキル、
 - ・・ハロゲン化C₁～C₇ アルキル、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - (vi i i) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・シアノ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄ アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ヒドロキシ、
 - ・・オキソ、
 - ・・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
 - ・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、
 - ・・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
 - ・・C₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・・ハロゲン、
 - ・・・ニトロ、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・・・ハロゲン、
 - ・・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・C₁～C₄ アルキルカルボニルアミノ、
 - ・C₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・C₁～C₃ アルケニルチオ、

- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₄ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₃ アルキル、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・ハロゲン、
 - ・C₁～C₃ アルキル、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・C₁～C₃ アルコキシカルボニルを表し、

R₂ は、-NHNH₂、-NHNHB₀C、-N(R_{2a})(R_{2b})、モルホリノ、4-アセチルピペラジル、または4-フェニルピペラジルであり、

ここで、R_{2a} は、H または C₁～C₃ アルキルであり、

R_{2b} は、C₁～C₄ アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換された C₁～C₄ アルキル、

- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・アミノ、
- ・-NHB₀C、
- ・C₃～C₆ シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、

- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

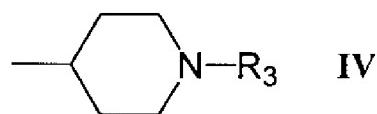
- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・-SO₂NH₂、
- ・ヘテロシクリル、

C₃～C₆ シクロアルキル、炭素環式アリール、下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、

または式IVの基であり、

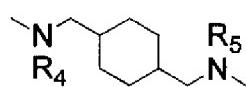
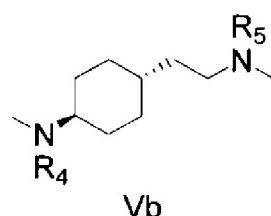
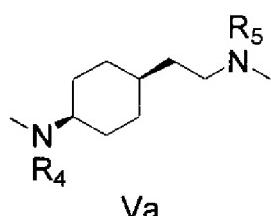
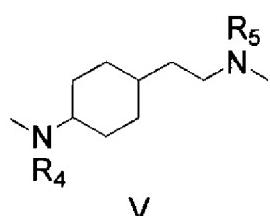
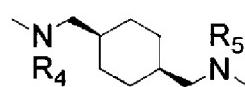
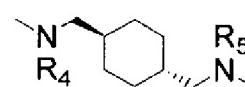
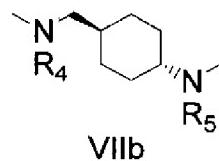
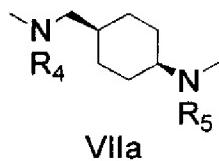
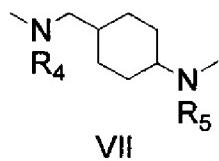
【化3】



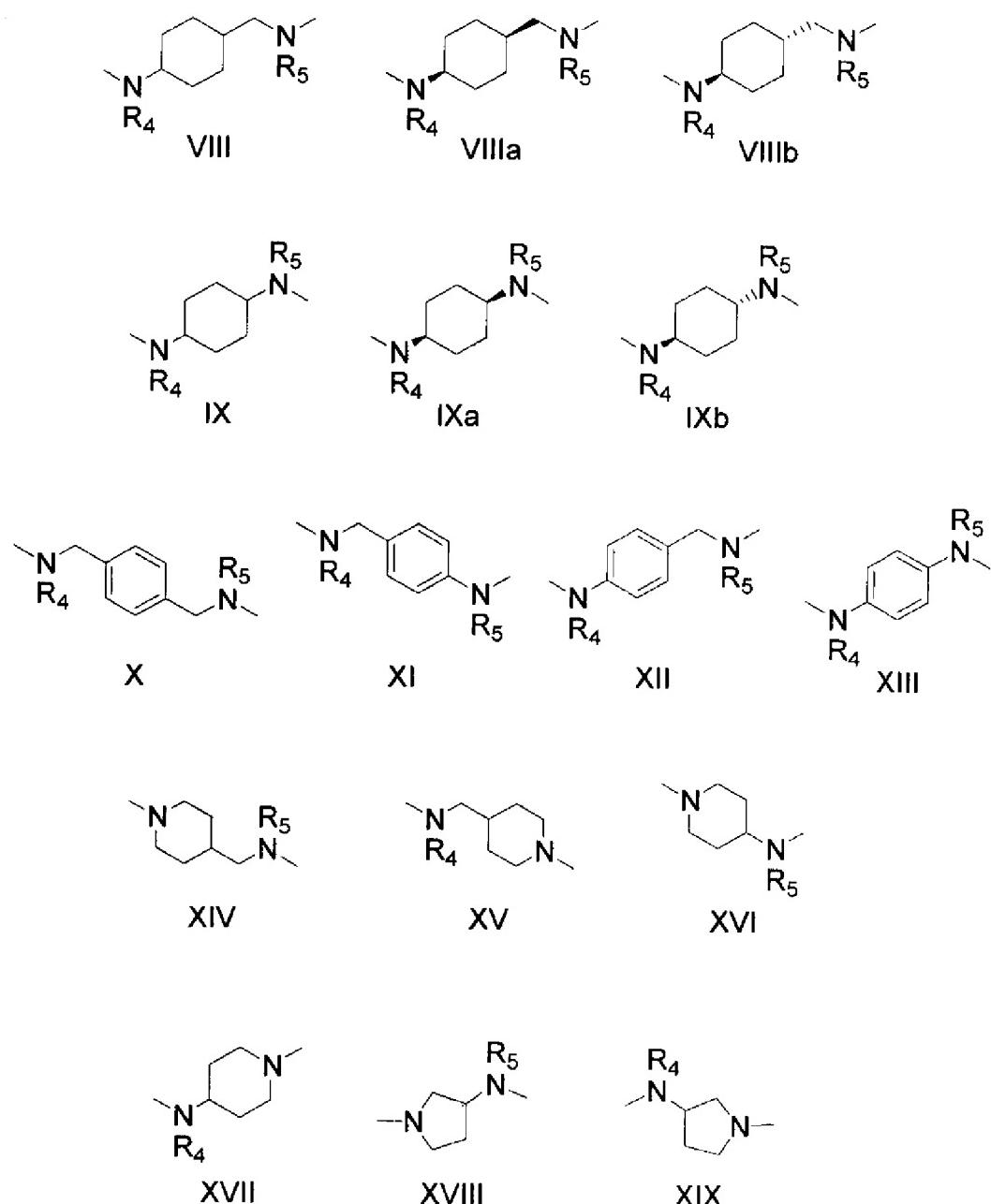
ここで、Bocはカルバミン酸tert-ブチルエステルであり、R₃はC₁～C₃アルキルまたは下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキルであり、

- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリール、
- Lは、式V～X IXから選択され、

【化4】

**VI****VIa****VIb**

【化5】



ここで、R₄は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

R₅は、H、C₁～C₃アルキル、または置換炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルであり、

Yは、-S(O)₂-、-C(O)-、または-(CH₂)_mであり、

mは、0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、ビフェニル、またはフェナントリルであり、

カルボシクリルは、1,1-ジヒドロ-5-オキソジベンゾ[a,d]シクロヘプチル、1-オキソ-1-インダニル、7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプチル、9H-フルオレニル、9-オキソフルオレニル、アセナフチル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、インダニル、インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソキノリル、1,2,3-チア

ジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 3-ジオキソ-イソインドリル、1, 3-ジオキソラニル、1H-インドリル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジル、1H-ピロリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 2', 5', 2"-ターチオフェニル、2, 2'-ビチオフェニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-ベンゾピラニル、2-オキソ-ピロリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、4H-ベンゾ[1, 3]ジオキシニル、4H-ベンゾピラニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-フタラジニル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9, 10, 10-トリオキソ-チオキサンテニル、9H-カルバゾリル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、シンノリル、フリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキサゾリル、オキソラニル、ピペラジル、ピペリジル、ピラゾロ[5, 1-b]チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、テトラヒドロ-チエニル、またはベンゾフラニルであり。

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。

【請求項2】

Qは、式I Iであり、

R₁は、

(i) C₁～C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

・ハロゲン、

・オキソ、

・C₁～C₃アルコキシ、

・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、

・C₁～C₃アルキルカルボニルオキシ、

・カルボシクリルオキシ、

・炭素環式アリールオキシ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、

・・ハロゲン、

・・ニトロ、

・・C₁～C₄アルキル、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

・・・オキソ、

・・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・・ヘテロシクリルオキシ、

・C₁～C₃アルキルで置換されたヘテロシクリルオキシ、

・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、

・C₁～C₃アルコキシカルボニル、

・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシカルボニル、

・モノーまたはジ-C₁～C₃アルキルアミノカルボニル、

・モノーまたはジ-炭素環式アリールアミノ、

・ヒドロキシで置換されたモノーまたはジ-炭素環式アリールアミノ、

・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキルカルボニルア

ミノ、

・・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、

・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・・ヘテロシクリル、

・C₁～C₄ アルコキシカルボニルアミノ、

・・ヘテロシクリルカルボニルアミノ、

・・炭素環式アリールスルホニルアミノ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、

・・ニトロ、

・・C₁～C₃ アルキル、

・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、

・C₁～C₃ アルキルチオ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、

・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、

・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、

・・炭素環式アリール、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・・ハロゲン、

・・・C₁～C₃ アルコキシ、

・・炭素環式アリールチオ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、

・・ハロゲン、

・・C₁～C₃ アルキル、

・・炭素環式アリールスルホニル、

・・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、

・・ヘテロシクリルチオ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルチオ、

・・ニトロ、

・・C₁～C₃ アルキル、

・・C₃～C₆ シクロアルキル、

・・C₁～C₃ アルキルで置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、

・・C₃～C₆ シクロアルケニル、

・・カルボシクリル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、

・・ハロゲン、

・・C₁～C₃ アルキル、

・・C₁～C₃ アルコキシ、

・・C₂～C₃ アルケニル、

・・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、

・・C₁～C₃ アルキルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、

・・炭素環式アリール、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・ハロゲン、

・・ヒドロキシ、

・・ニトロ、

・・C₁～C₄ アルキル、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、

・・・オキソ、

・ · · 炭素環式アリール、
・ · · ヘテロシクリル、
・ · C₁ ~C₄ アルコキシ、
・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~C₄ アルコキシ、
・ · · ハロゲン、
・ · · 炭素環式アリール、
・ 炭素環式アリールオキシ、
・ C₁ ~C₃ アルキルカルボニルオキシ、
・ モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
・ ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
・ モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
・ · · ハロゲン、
・ · · ニトロ、
・ · · C₁ ~C₃ アルキル、
・ · · C₁ ~C₃ アルコキシ、
・ · · ハロゲン化C₁ ~C₃ アルコキシ、
・ メルカプト、
・ C₁ ~C₃ アルキルチオ、
・ ハロゲン化C₁ ~C₃ アルキルチオ、
・ C₁ ~C₃ アルキルスルホニル、
・ C₃ ~C₆ シクロアルキル、
・ 炭素環式アリール、
・ ヘテロシクリル、
・ ヘテロシクリル、
・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
・ ヒドロキシ、
・ C₁ ~C₃ アルキル、
・ 炭素環式アリールで置換されたC₁ ~C₃ アルキル、
・ C₁ ~C₃ アルコキシ、
・ 炭素環式アリールで置換されたC₁ ~C₃ アルコキシ、
・ 炭素環式アリール、
・ ハロゲン化炭素環式アリール、
(i i) C₂ ~C₆ アルケニル、
下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂ ~C₆ アルケニル、
・ オキソ、
・ 炭素環式アリール、
・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
・ ハロゲン、
・ ニトロ、
・ C₁ ~C₃ アルキル、
・ ハロゲン化C₁ ~C₃ アルキル、
・ C₁ ~C₃ アルコキシ、
・ ハロゲン化C₁ ~C₃ アルコキシ、
・ ヘテロシクリル、
・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
・ ヒドロキシ、
・ C₁ ~C₃ アルキル、
・ C₁ ~C₃ アルコキシ、

(i i i) C₃～C₆ シクロアルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、

・C₁～C₃ アルキル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキル、

・・オキソ、

・・炭素環式アリール、

・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・・炭素環式アリール、

(i v) カルボシクリル、

ニトロで置換されたカルボシクリル、

(v) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・ハロゲン、

・ヒドロキシ、

・シアノ、

・ニトロ、

・C₁～C₉ アルキル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルキル、

・・ハロゲン、

・・オキソ、

・・炭素環式アリールオキシ、

・・カルボシクリルイミノ、

・・炭素環式アリールで置換されたカルボシクリルイミノ、

・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、

・・C₁～C₃ アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、

・・炭素環式アリール、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・・ハロゲン、

・・・C₁～C₃ アルキル、

・・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、

・・ヘテロシクリル、

・・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、

・C₁～C₇ アルコキシ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₇ アルコキシ、

・・ハロゲン、

・・炭素環式アリール、

・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、

・炭素環式アリールオキシ、

・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリールオキシ、

・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、

・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル、

・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル、

・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、

・C₁～C₃ アルキルで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、

・・アミノ、

・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、

・C₁～C₃ アルキニルカルボニルアミノ、

- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキニルカルボニルアミノ、
 - ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・C₁～C₃ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたNHC (O) NH、
 - ・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC (O) NH、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC (O) NH、
 - ・C₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・炭素環式アリールチオ、
 - ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノスルホニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・C₁～C₇ アルキル、
 - ・・ハロゲン化C₁～C₇ アルキル、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - (v i) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄ アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・オキソ、
 - ・・C₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・C₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・C₁～C₃ アルケニルチオ、
 - ・炭素環式アリールチオ、
 - ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
 - ・炭素環式アリールスルホニル、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
 - ・C₁～C₄ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・ハロゲン化C₁～C₃アルキルを表し、

Yは、-C(O)-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、10, 11-ジヒドロ-5-オキソ-3-ベンゾ[a, d]シクロヘプチル、1-オキソ-1-イソブチル、9H-フルオレニル、9-オキソ-9-フルオレニル、アセナフチル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、インダニル、インデニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、1, 3-ジオキソ-1-ソインドリル、1H-インドリル、1H-ピロリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-3-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-ベンゾピラニル、2-オキソ-ピロリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-フタラジニル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9, 10, 10-トリオキソ-チオキサンテニル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、シンノリル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキサゾリル、オキソラニル、ビペリジル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、テトラヒドロ-チエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

R₁は、

(i) C₁～C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

- ・オキソ、
- ・ジープロピルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
- ・tert-ブトキシカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・C₁～C₂アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂アルキルチオ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、

- ・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ニトロで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・C₅～C₆ シクロアルキル、
- ・C₅～C₆ シクロアルケニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
 - ・ハロゲン、
 - ・メチル、
 - ・メトキシ、
 - ・メチルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたエテニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄ アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 - ・オキソ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・C₁～C₄ アルコキシ、
 - ・ハロゲン化C₁～C₄ アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄ アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・ハロゲン化モノー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・C₁～C₂ アルキル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂ アルキル、
 - ・メトキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₃ アルケニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
 - (i i i) C₃～C₆ シクロアルキル、
 - 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
 - ・オキソで置換されたメチル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたメチル、
 - ・炭素環式アリール、
 - (i v) カルボシクリル、
 - (v) 炭素環式アリール、
 - 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、

- ・シアノ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₉アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉アルキル、
 - ・ハロゲン、
 - ・オキソ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・メチルで置換された炭素環式アリール、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・C₁～C₇アルコキシ、
 - ・ハロゲン化C₁～C₇アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₇アルコキシ、
 - ・メチルカルボニルオキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・メトキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・アミノ、
 - ・ジーメチルアミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたプロパルギルカルボニルアミノ、
 - ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・ハロゲン化メトキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
 - ・ハロゲン化メチルチオ、
 - ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・ジープロピルアミノスルホニル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーエチルアミノカルボニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・メチルで置換されたヘテロシクリル、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、
 - (v i) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
 - ・ハロゲン、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたメチルチオ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・メトキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・メチルで置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・C₁～C₃アルキルチオ、
 - ・プロペニルチオ、
 - ・炭素環式アリールチオ、
 - ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
 - ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・メチルで置換された炭素環式アリール、
 - ・ニトロで置換された炭素環式アリール、

・ヘテロシクリルを表し、
 R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、
 Lは、式V a、V I I I a、またはIX aから選択され、
 ここで、R₄およびR₅は、HまたはC₁～C₃アルキルから独立に選択され、
 ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニル
 であり、

カルボシクリルは、1-オキソ-1イソダニル、9-オキソ-1フルオレニル、インデニル
 、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-
 ナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-
 ジヒドロ-3-オキソ-1ピラゾリル、1, 3-ジオキソ-1ソインドリル、1H-イン-
 ドリル、1H-ピロリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-
 ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-1ピラゾリル、2H-ベ-
 ンゾピラニル、2-オキソ-1ベンゾピラニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,
 4]ジオキセピニル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1フタラジニル、4-オキソ-
 ベンゾピラニル、9, 10, 10-トリオキソ-1チオキサンテニル、9H-キサンテニル
 、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1,
 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾ-
 リル、モルホリノ、モルホリニル、オキソラニル、ピペリジル、ピラゾリル、ピリジル、
 キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、2, 3-
 ジヒドロ-1-オキソ-1ソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1ベンゾフリル、2-オキソ-
 ピロリジニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1ソインドリル、シンノリル
 、ピリミジル、ピロリジル、テトラヒドロ-1チエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチ-
 アゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、請求項2に記載の化合
 物またはその塩。

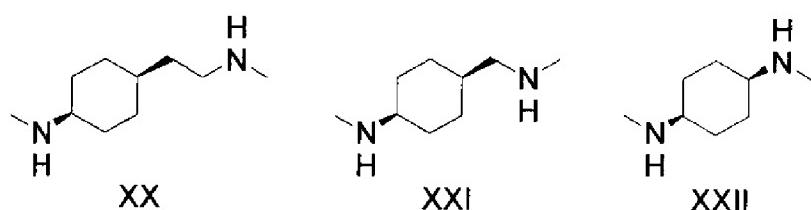
【請求項4】

- R₁は、
 (1) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、
 ・オキソ、
 ・ジープロピルアミノカルボニル、
 ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
 ・メチルカルボニルオキシ、
 ・炭素環式アリールオキシ、
 ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
 ・ニトロで置換された炭素環式アリールオキシ、
 ・メチルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
 ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
 ・tert-ブトキシカルボニルアミノ、
 ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
 ・C₁～C₂アルキルチオ、
 ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂アルキルチオ、
 ・ハロゲン化炭素環式アリール、
 ・メトキシで置換された炭素環式アリール、
 ・炭素環式アリールチオ、
 ・ニトロで置換されたヘテロシクリルチオ、
 ・メチルで置換されたヘテロシクリルチオ、
 ・C₅～C₆シクロアルケニル、
 ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
 ・ハロゲン、

- ・・メチル、
- ・・メトキシ、
- ・・メチルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたエテニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ヒドロキシ、
 - ・・ニトロ、
 - ・・C₁～C₄ アルキル、
 - ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 - ・・オキソ、
 - ・・・炭素環式アリール、
 - ・・・ヘテロシクリル、
 - ・・C₁～C₄ アルコキシ、
 - ・・ハロゲン化C₁～C₄ アルコキシ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄ アルコキシ、
 - ・・炭素環式アリールオキシ、
 - ・・ハロゲン化モノ-炭素環式アリールアミノカルボニル、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・・C₁～C₂ アルキル、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂ アルキル、
 - ・・メトキシ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₃ アルケニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
 - (i i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
 - ・オキソで置換されたメチル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたメチル、
 - ・炭素環式アリール、
 - (i v) カルボシクリル、
 - (v) 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・シアノ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₉ アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルキル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・オキソ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・メチルで置換された炭素環式アリール、
 - ・・炭素環式アリールオキシ、
 - ・・C₁～C₇ アルコキシ、
 - ・・ハロゲン化C₁～C₇ アルコキシ、

- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₇アルコキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・アミノ、
- ・ジーメチルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたプロパルギニルカルボニルアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ハロゲン化メトキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ジープロピルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーエチルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、
(v i) または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
 - ・ハロゲン、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたメチルチオ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・ヘテロシクリル、
- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・プロペニルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリルを表し、
Lは、式XX～XXIIから選択され、

【化6】



ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、カルボシクリルは、1-オキソーアイダニル、9-オキソーフルオレニル、インデニル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、1H-インドリル、1H-ピロリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、4-オキソーベンゾピラニル、アゼチジニル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ペリジル、ピラゾリル、ピリジル、キノリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソーアイソインドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソーベンゾピラニル、2-オキソーピロリジニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-オキソーアイソインドリル、9H-キサンテニル、シンノリル、イミダゾリル、モルホリノ、ピリミジル、ピロリジル、テトラヒドロチエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、請求項3に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

R_1 は、

(i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_5$ アルキル、

- ・オキソ、
- ・ジープロビルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
- ・tert-ブロキシカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・ $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ニトロで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・シクロヘキセニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・・ハロゲン、
- ・・メチル、

- ・・メトキシ、
- ・・メチルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたエテニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₄ アルキル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
- ・・・オキソ、
- ・・・炭素環式アリール、
- ・・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₂ アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₂ アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂ アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン化モノー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₂ アルキル、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂ アルキル、
- ・・メトキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₃ アルケニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- (i i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
- ・オキソで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリール、
- (i v) カルボシクリル、
- (v) 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂ アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・オキソ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₂ アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₂ アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂ アルコキシ、

- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・アミノ、
- ・ジーメチルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたプロパルギニルカルボニルアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ハロゲン化メトキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ジープロピルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーエチルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、
- (v i) または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・ハロゲン、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたメチルチオ、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、
- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・プロペニルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリルを表し、

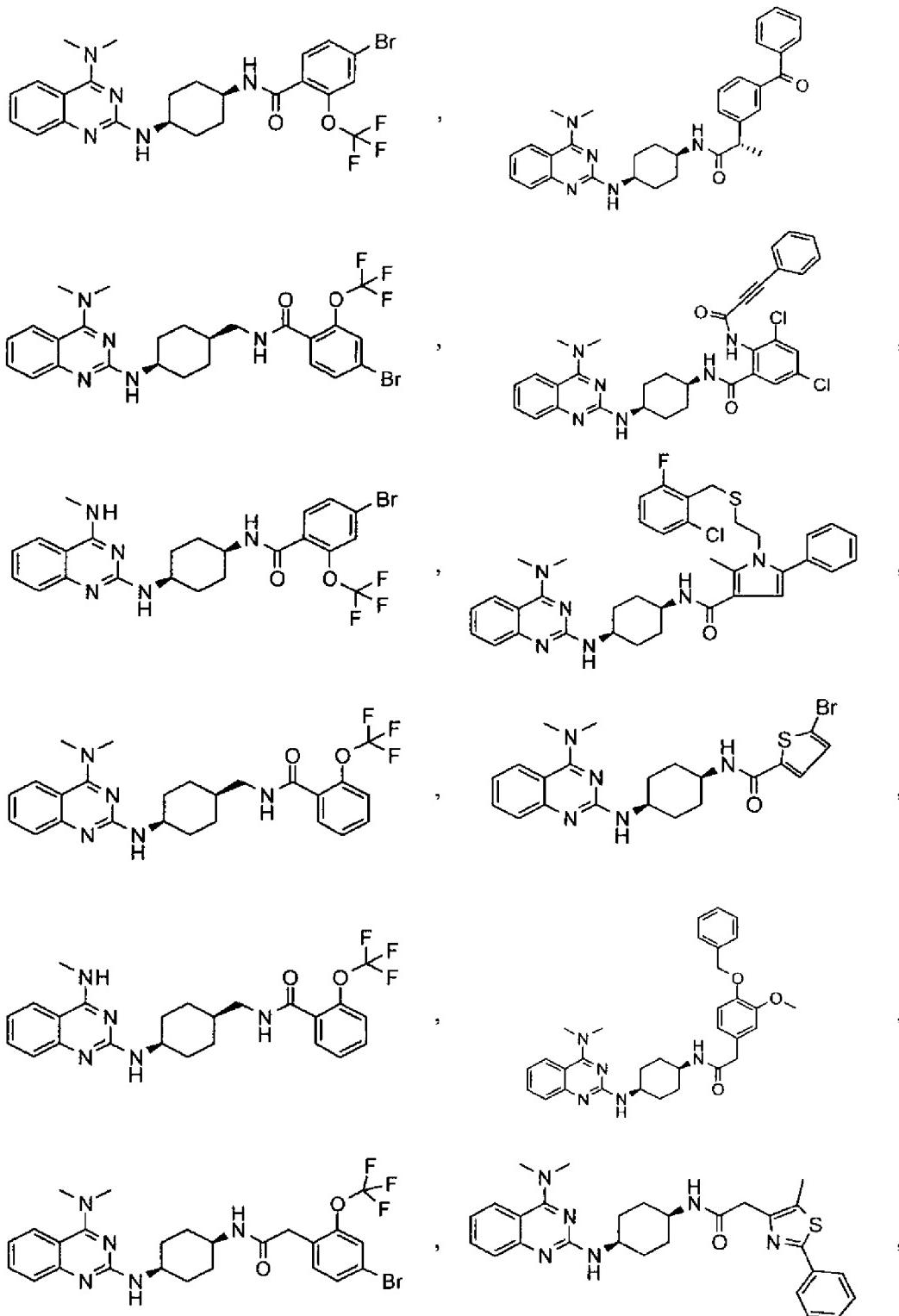
ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、カルボシクリルは、1-オキソ-1イソブチル、インデニル、9-オキソ-9フルオレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1H-インドリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピラゾリル、フリル、ピラゾリル、ピリジル、チエニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1H-ビロリル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾフリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-2H-ベンゾピラニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-オキソ-1H-ベンゾフリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、ピラゾリル、ピリミジル、キノリル、チアゾリル、テトラヒドロチエニル、ベンゾフランニル、またはベンゾチアゾリルであり、

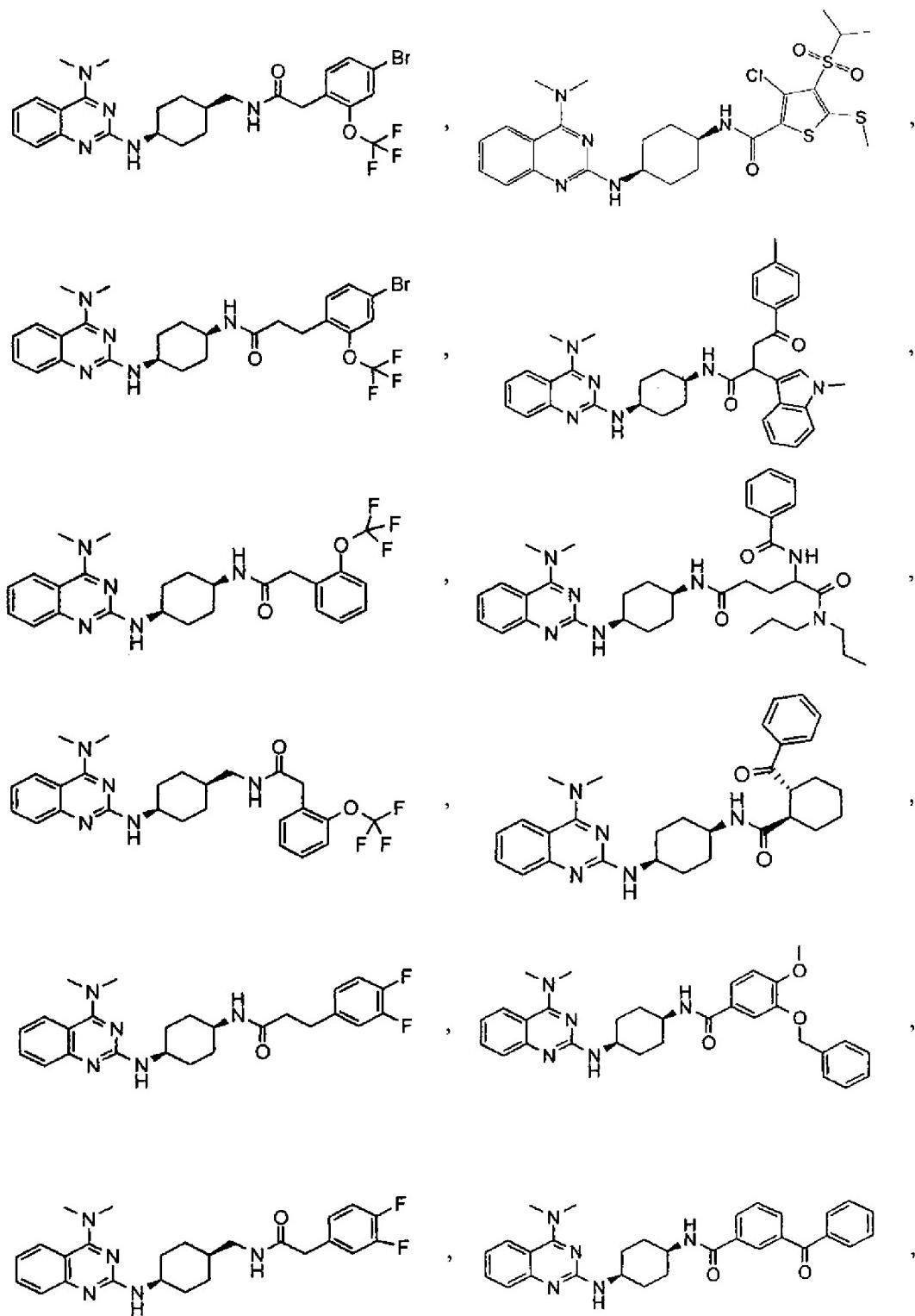
ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、請求項4に記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

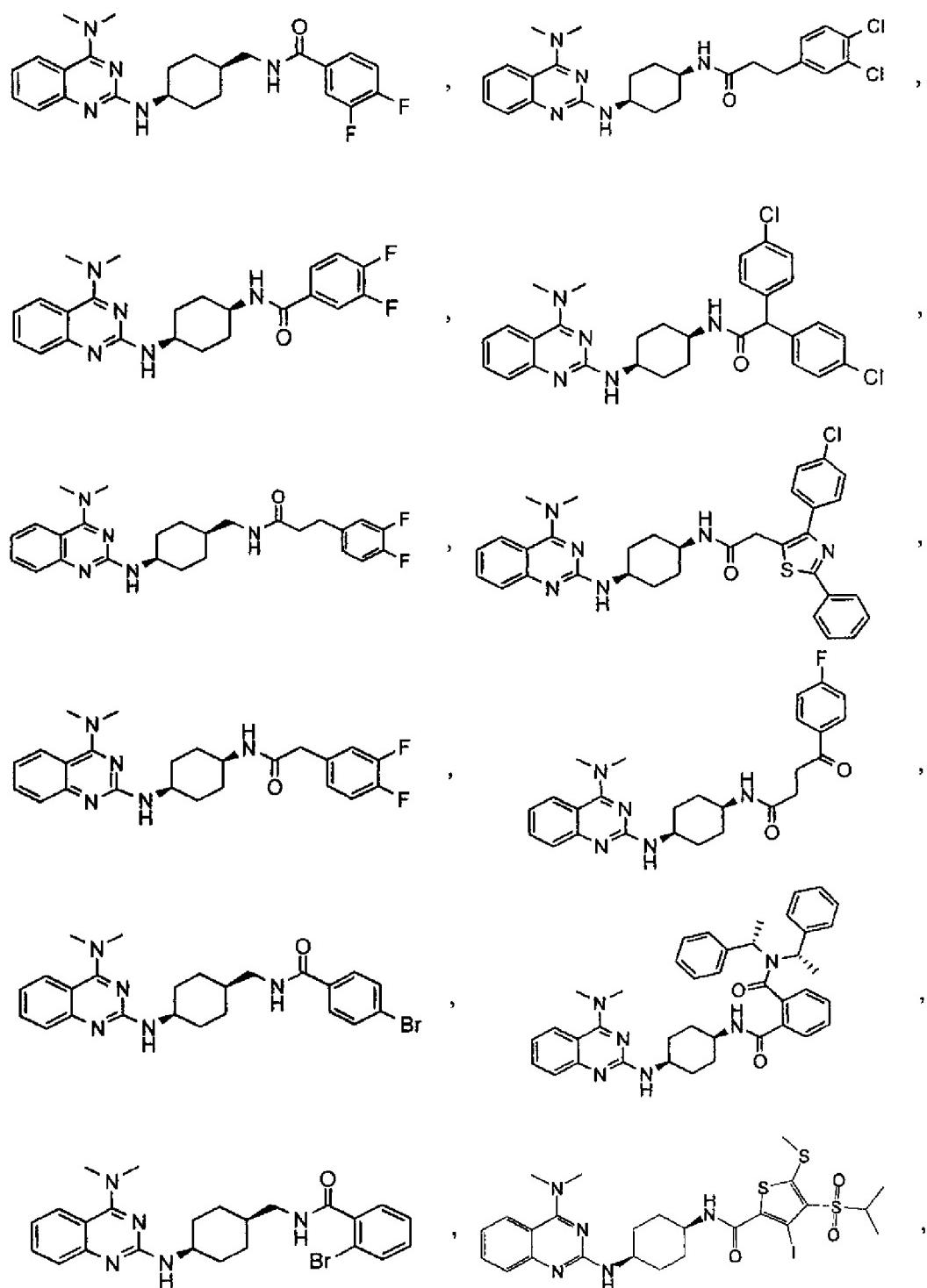
【化7】



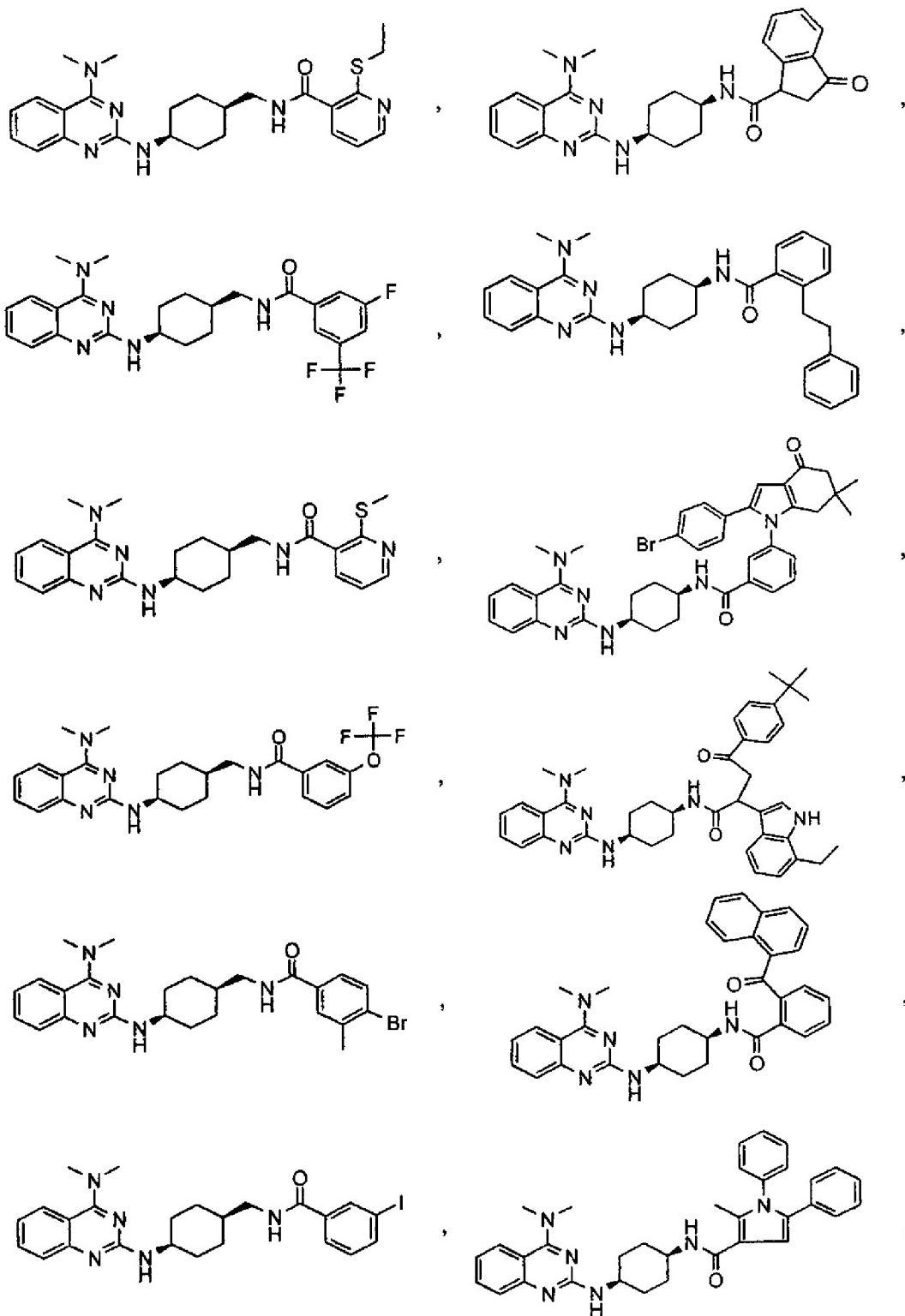
【化8】



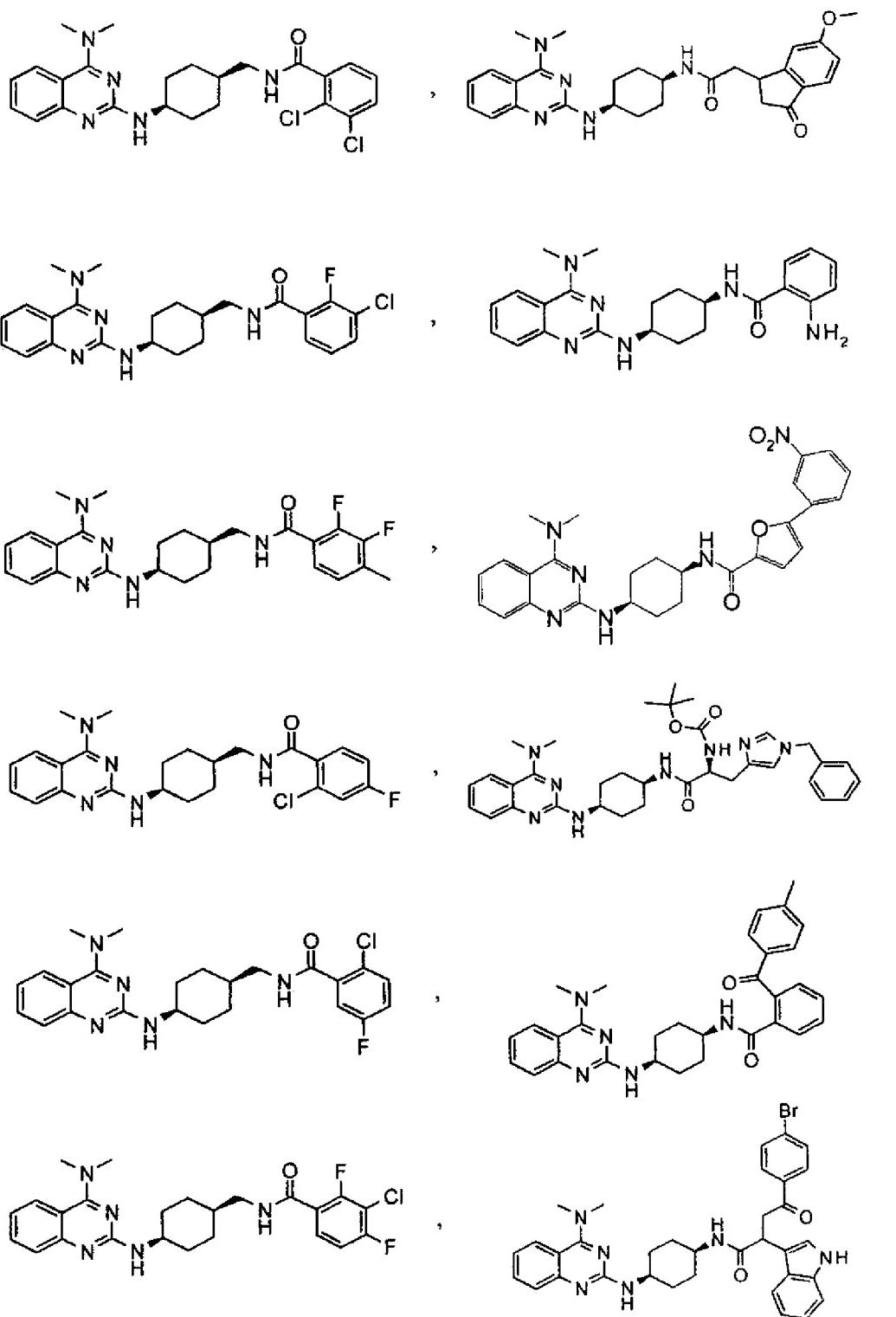
【化9】



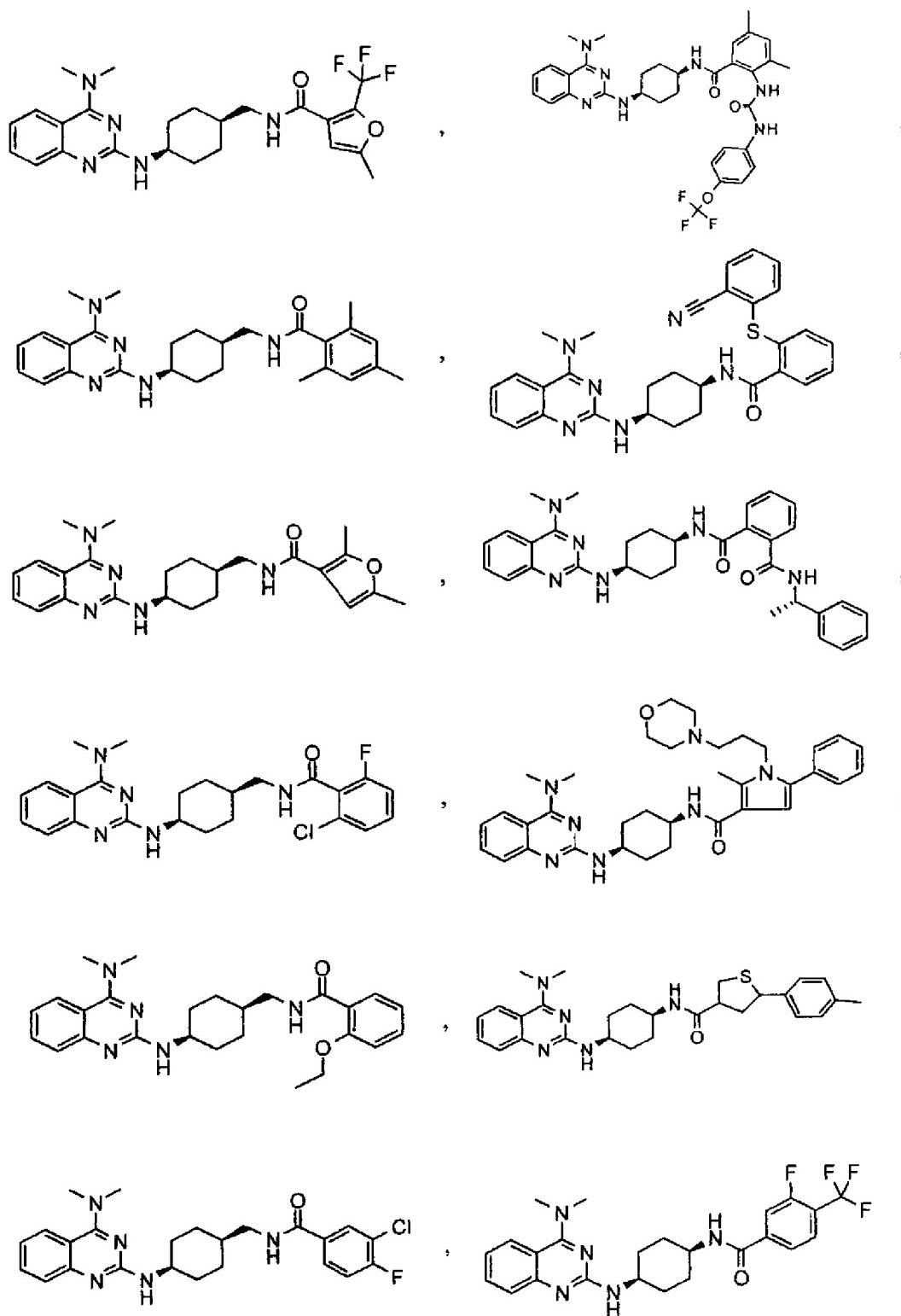
【化10】



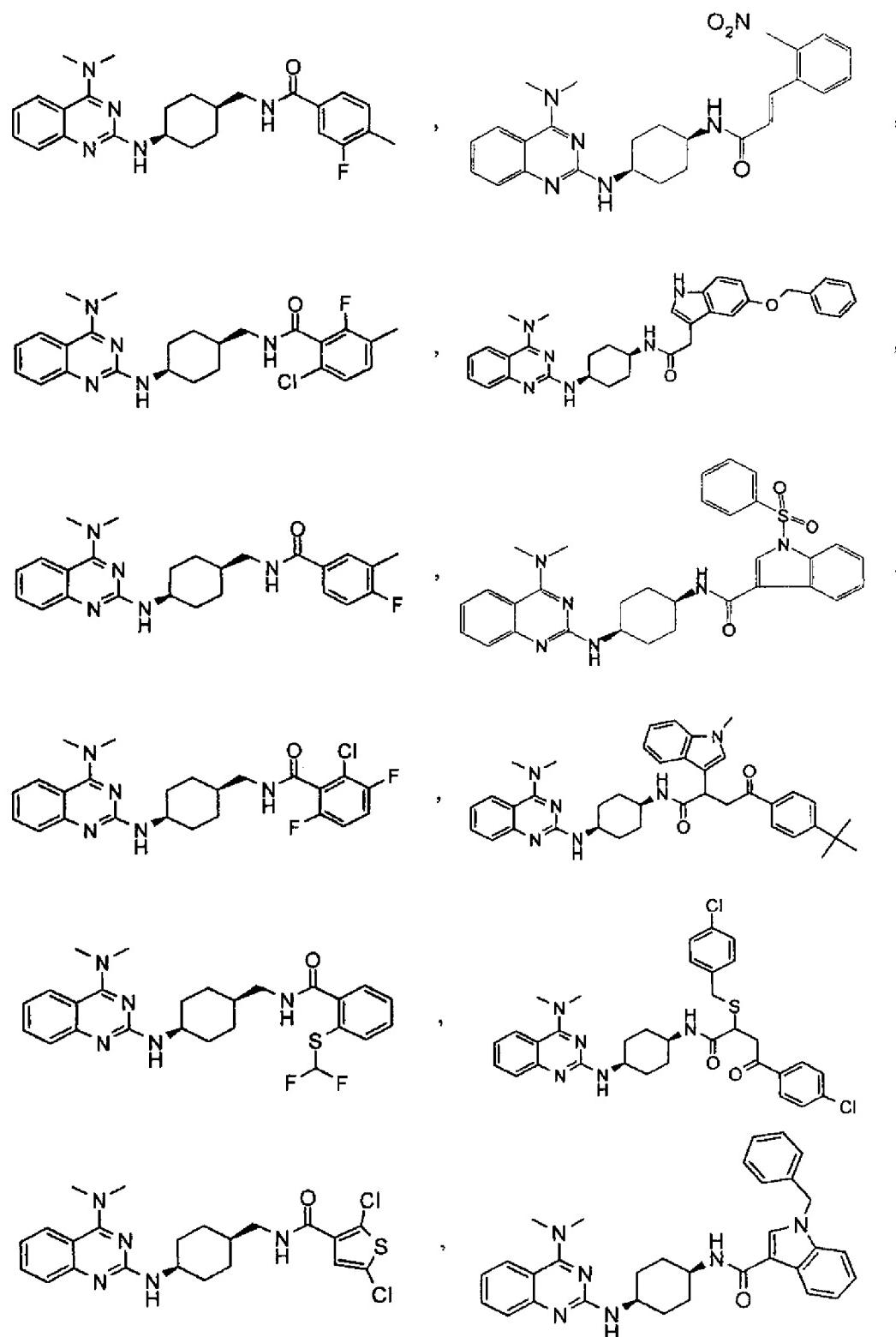
【化11】



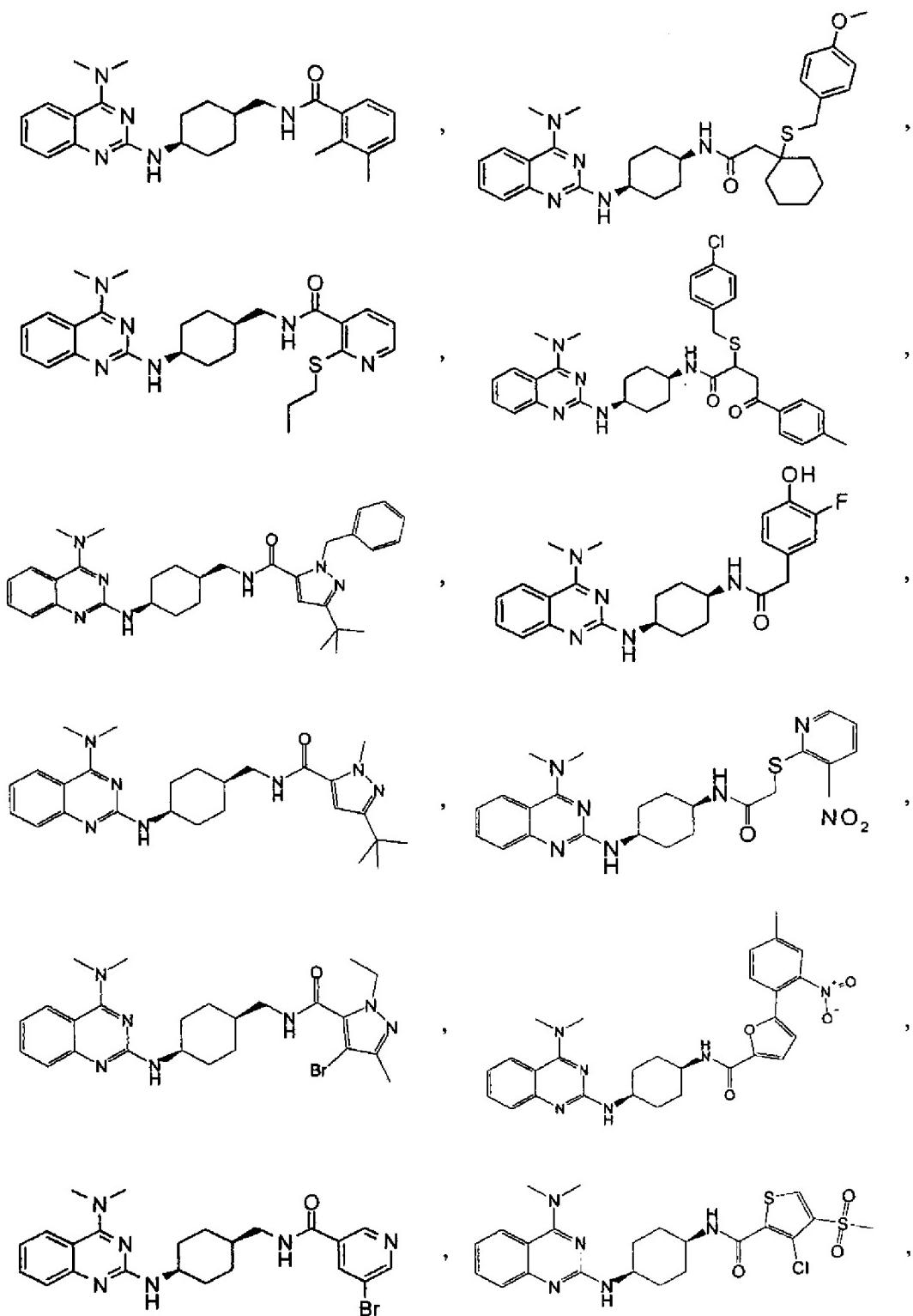
【化12】



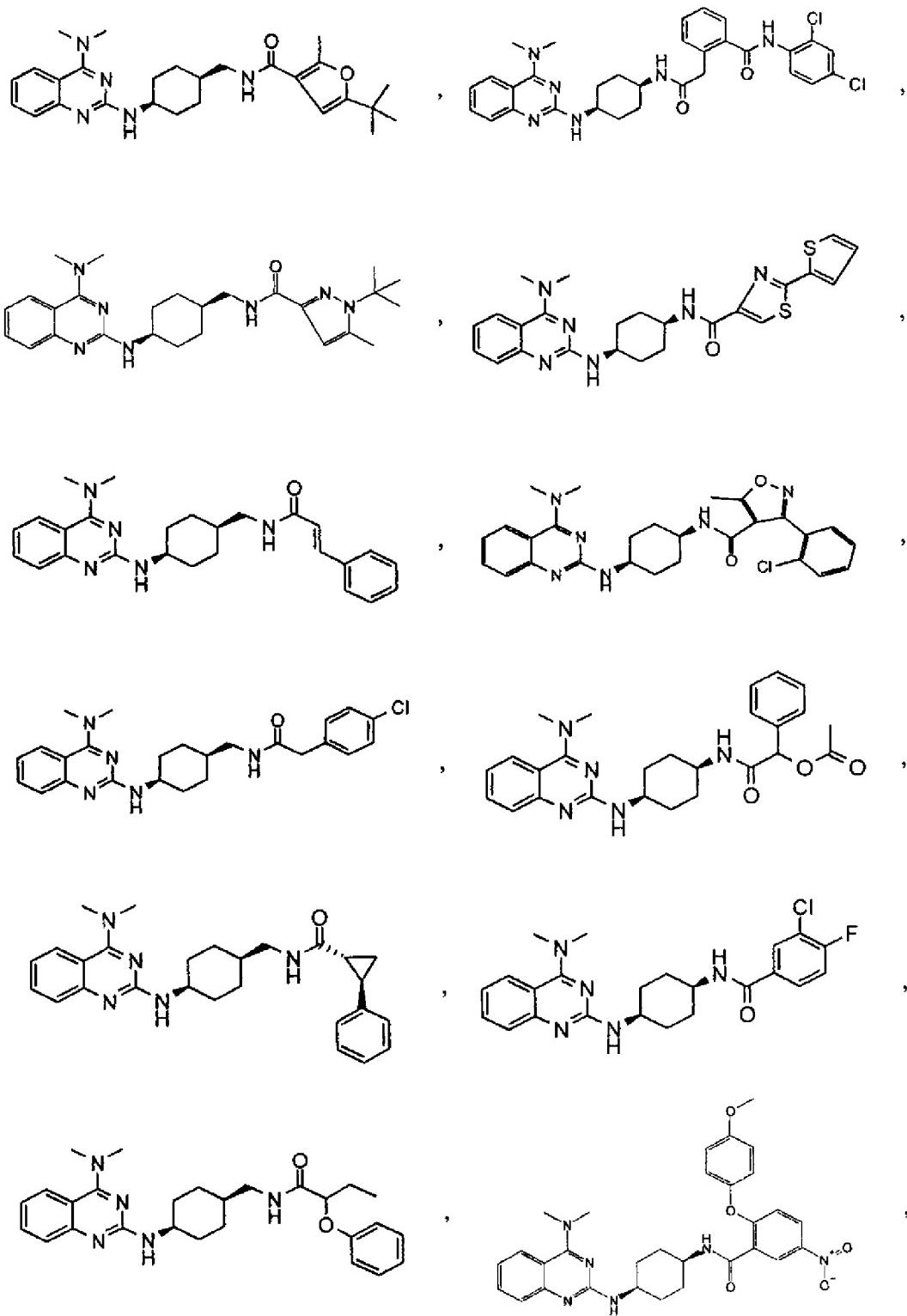
【化13】



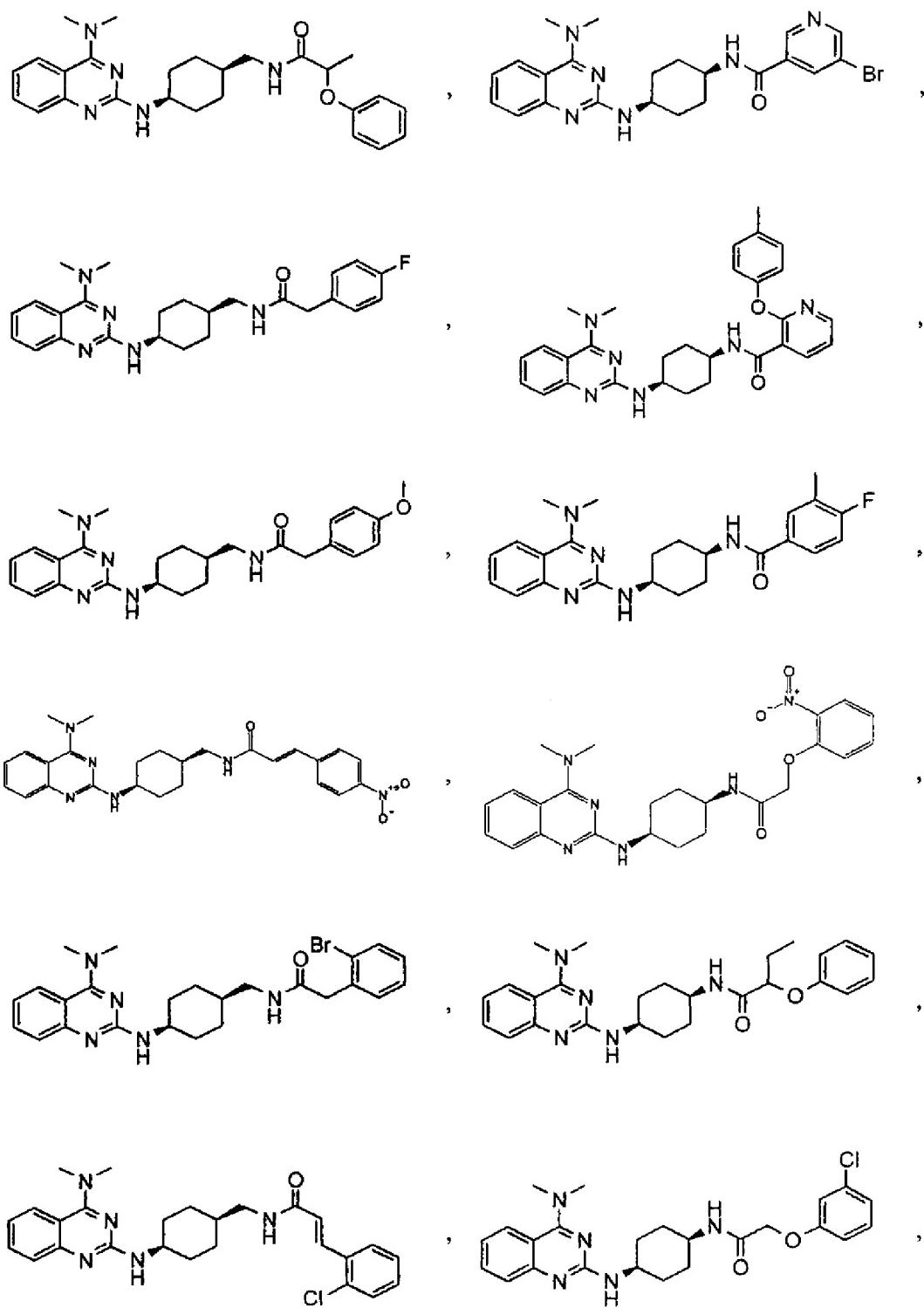
【化14】



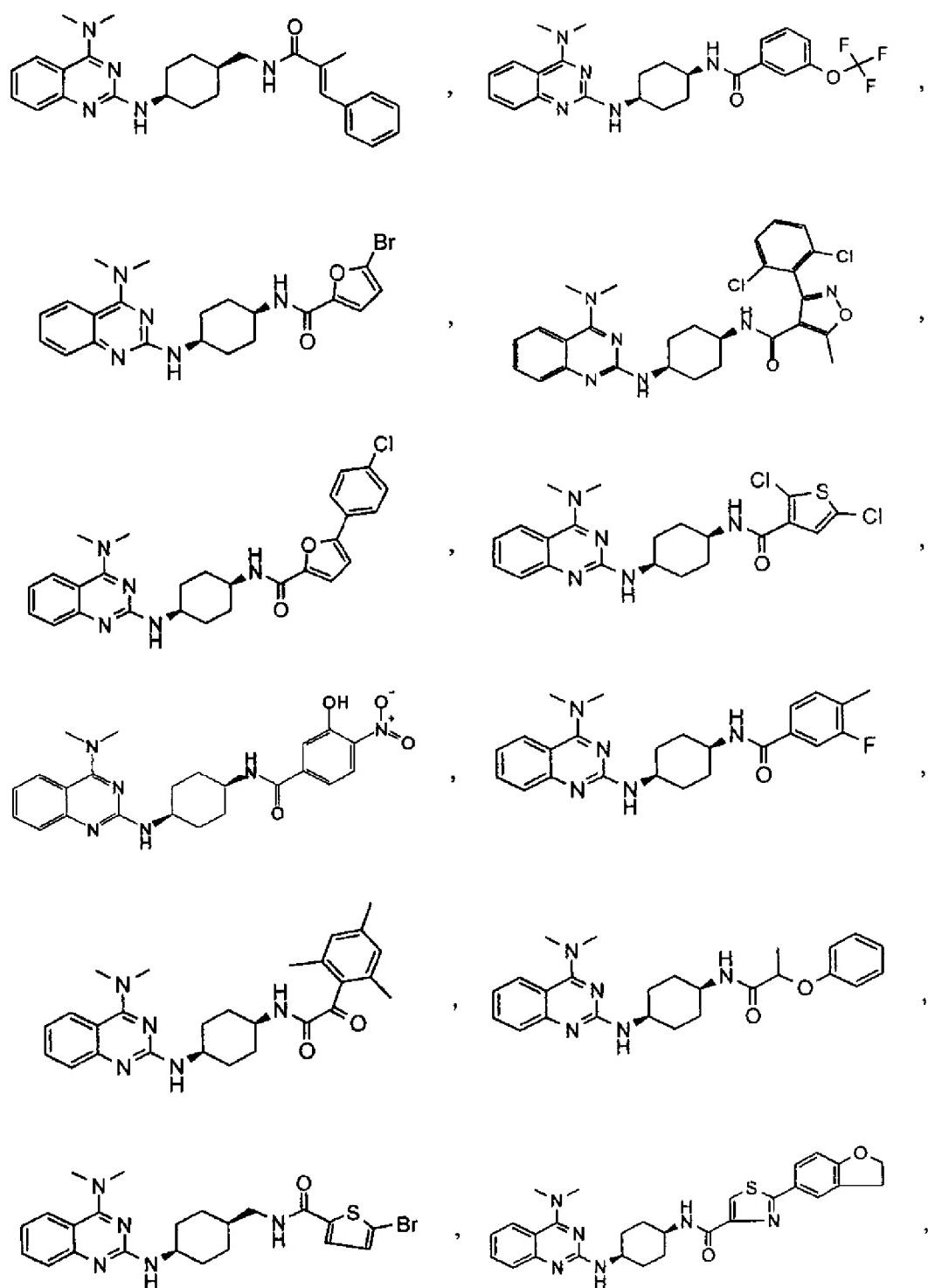
【化15】



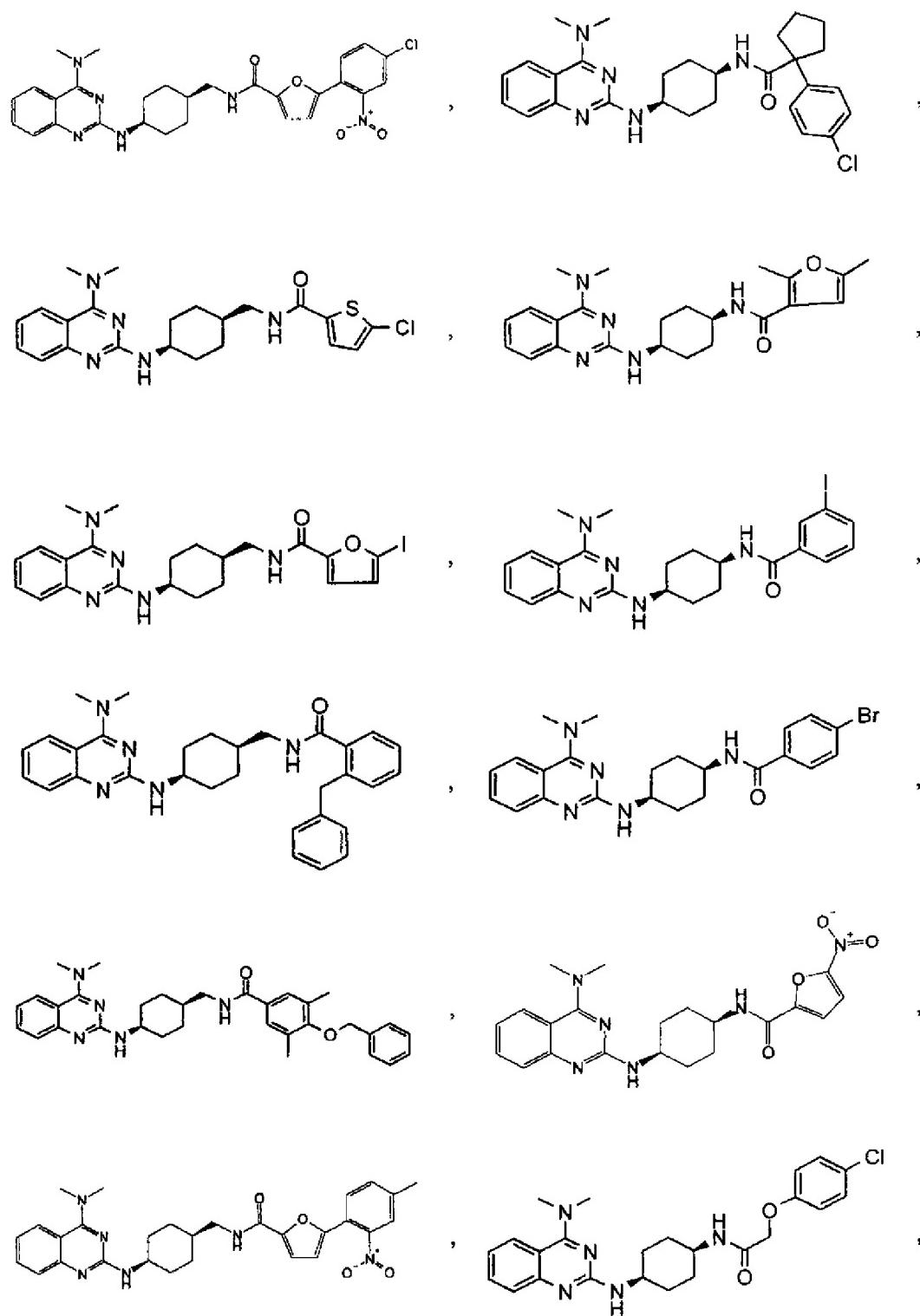
【化16】



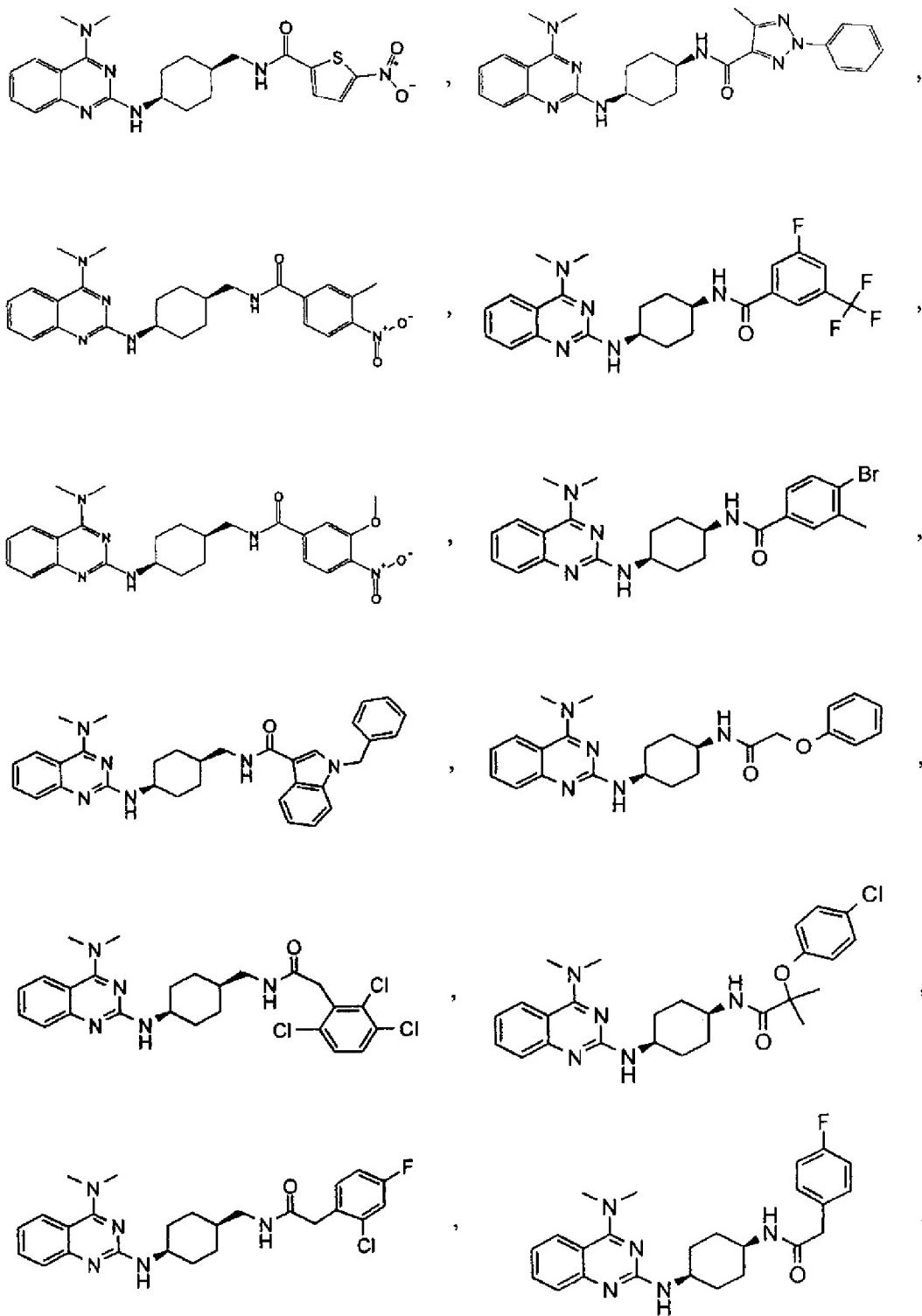
【化17】



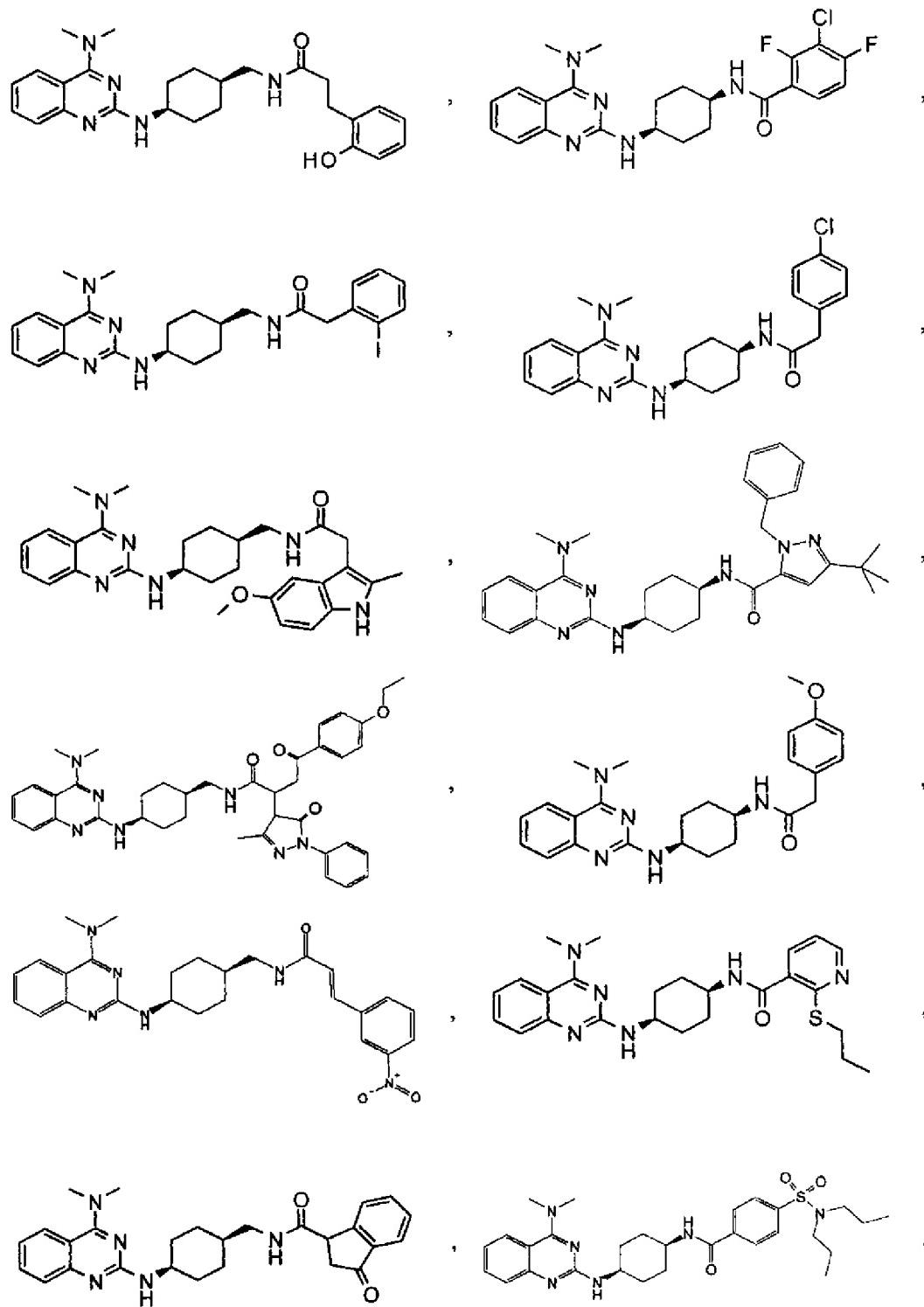
【化18】



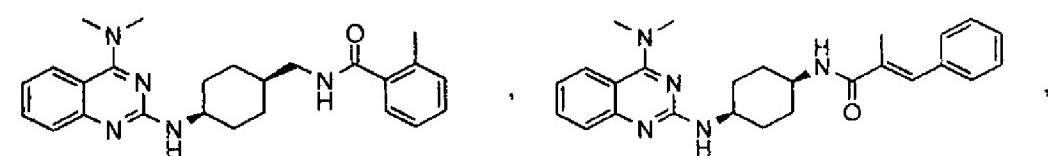
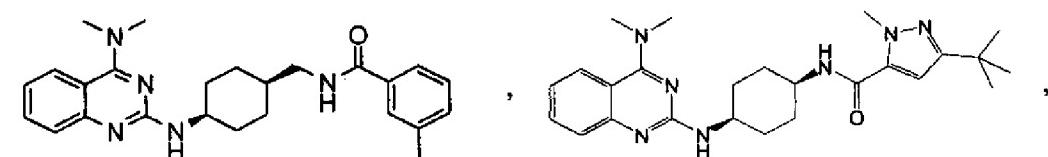
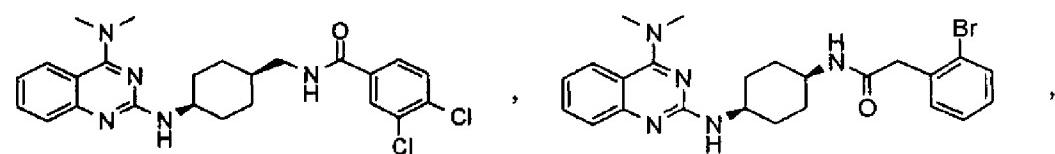
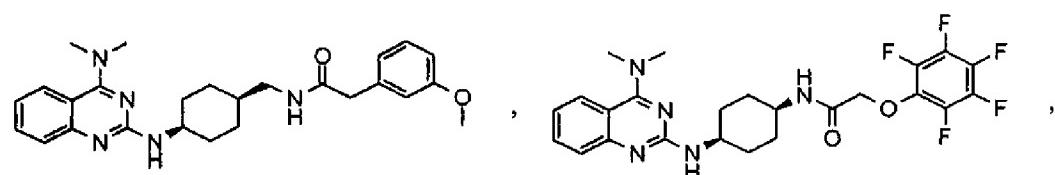
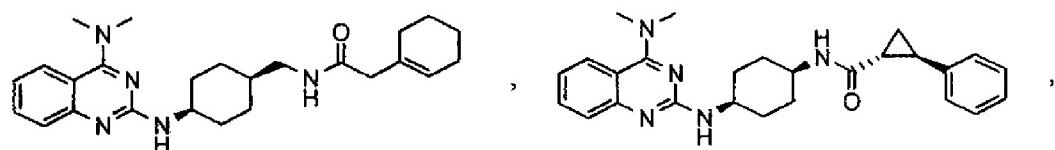
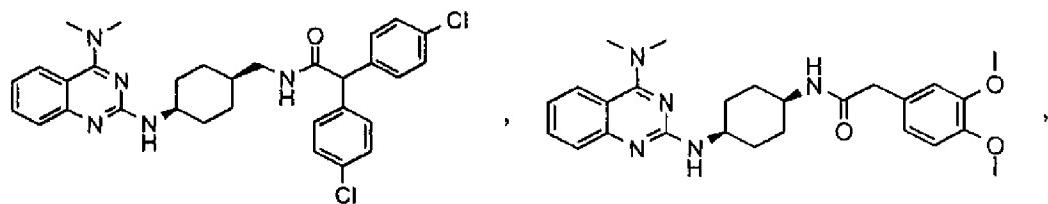
【化19】



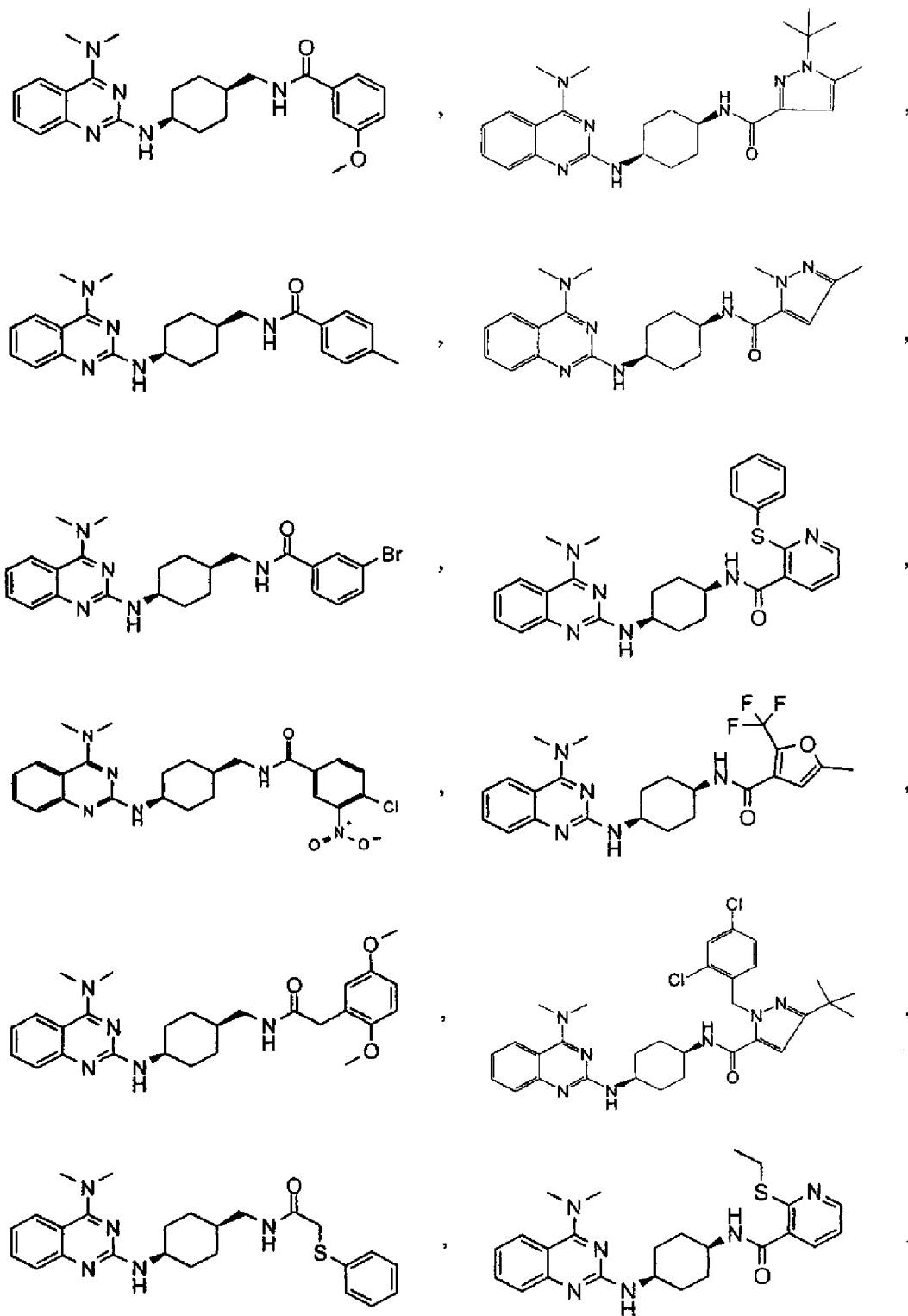
【化20】



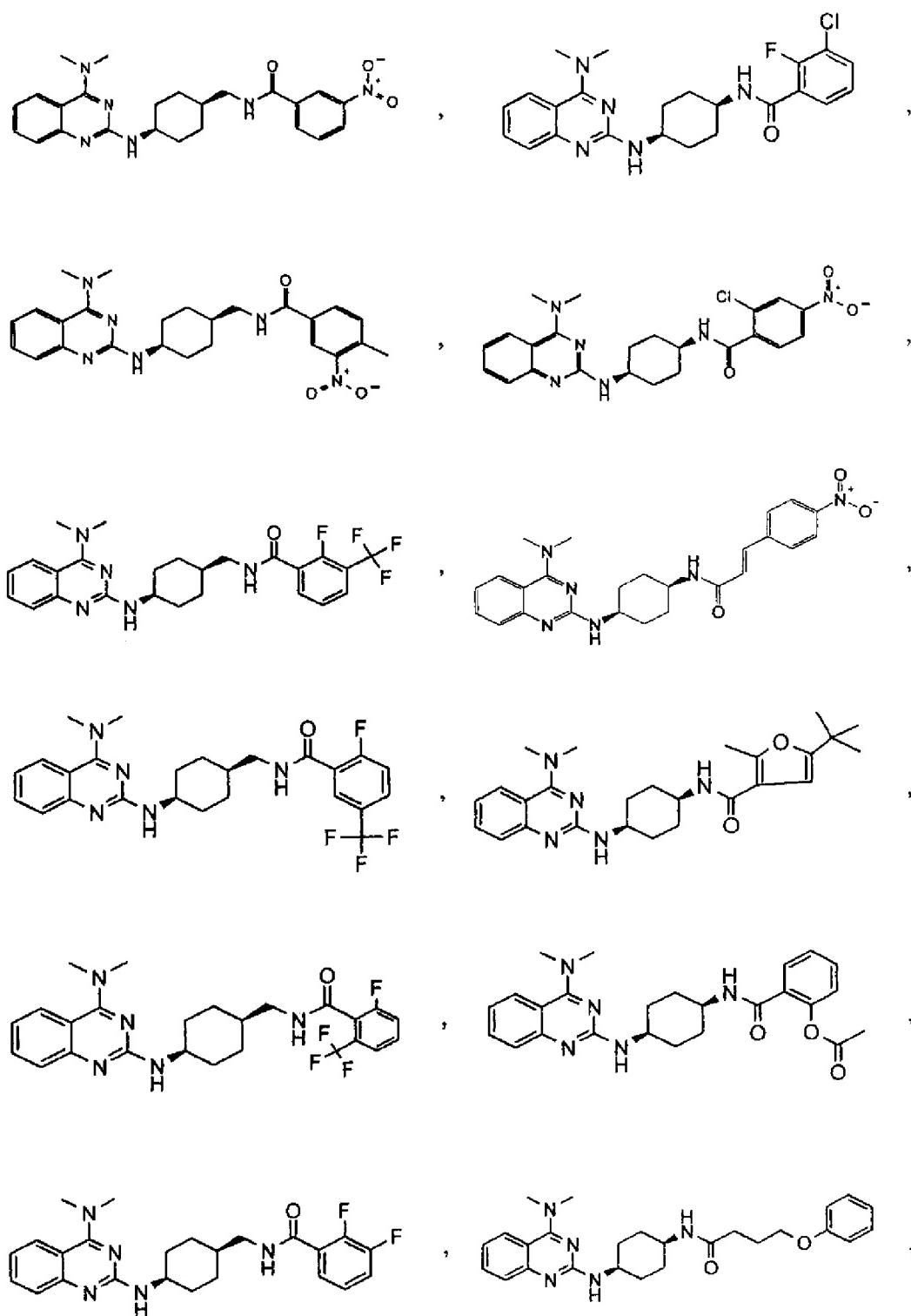
【化21】



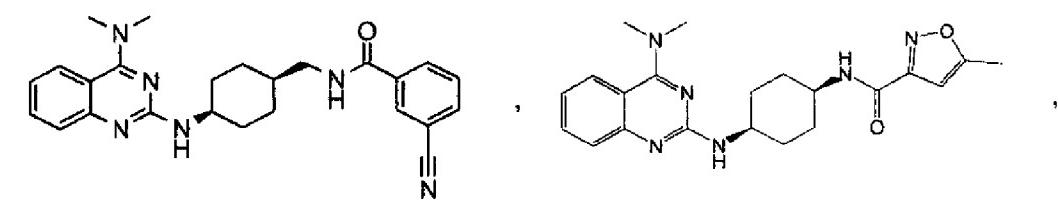
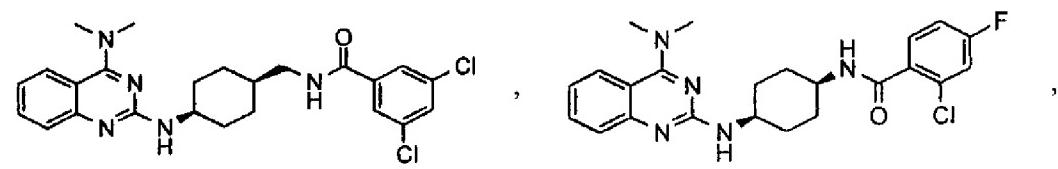
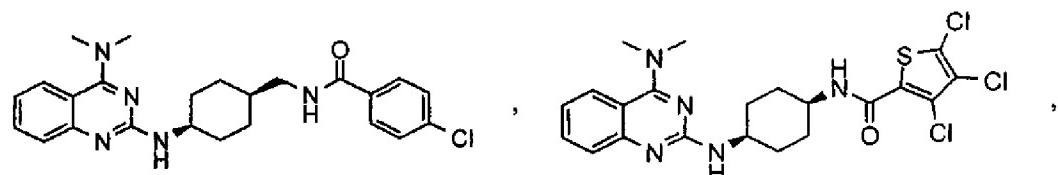
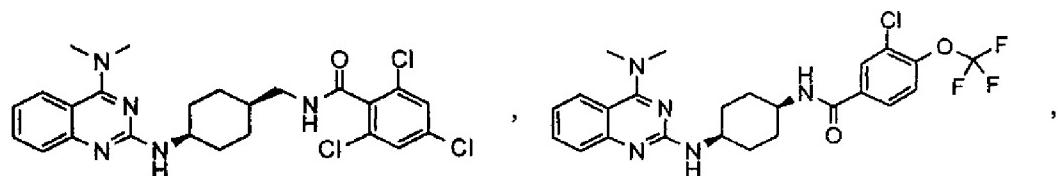
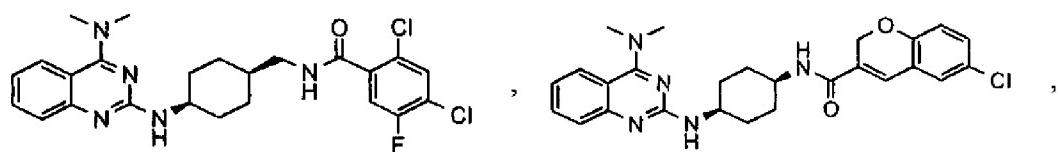
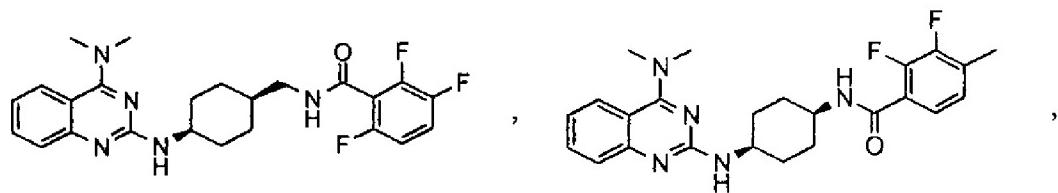
【化22】



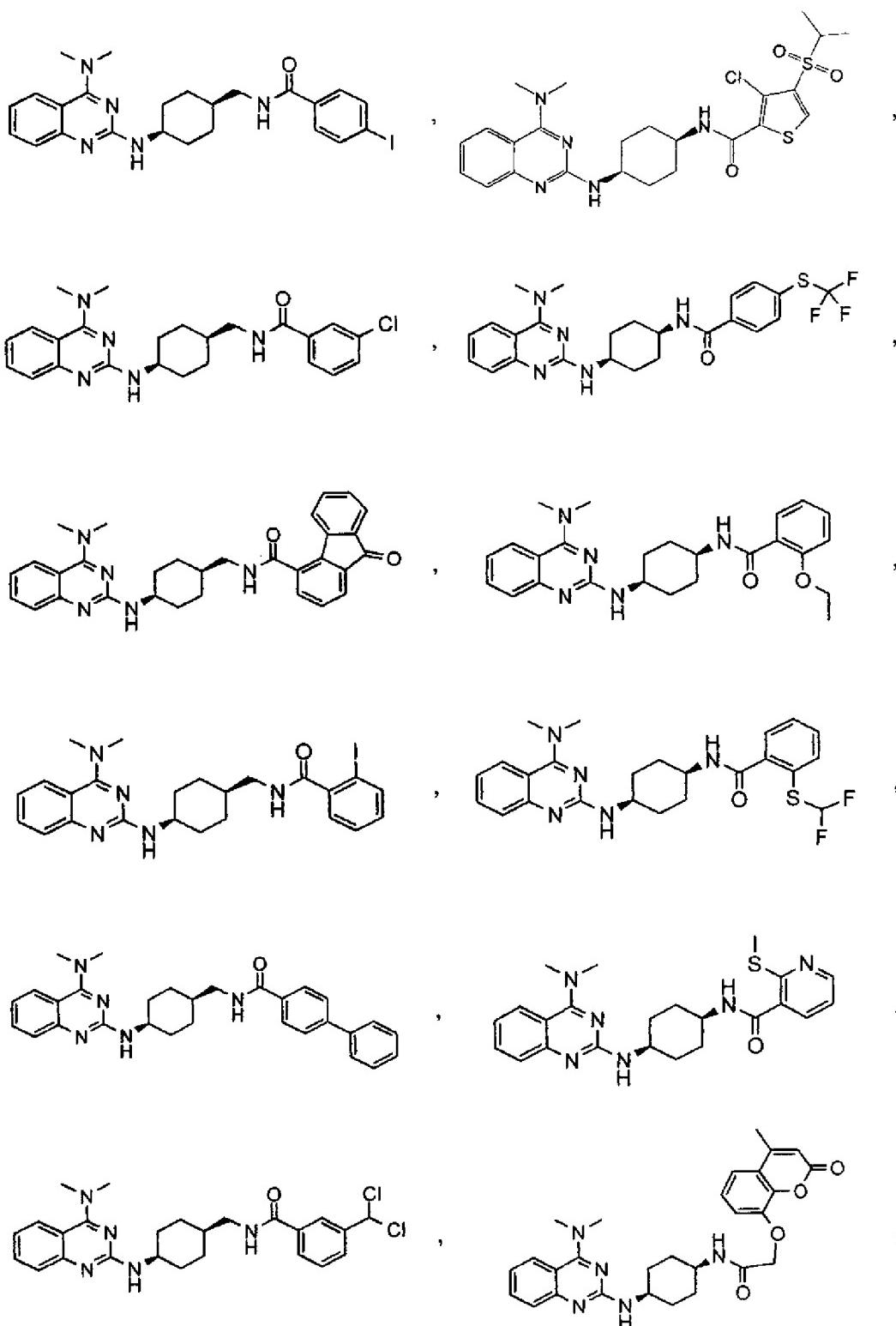
【化23】



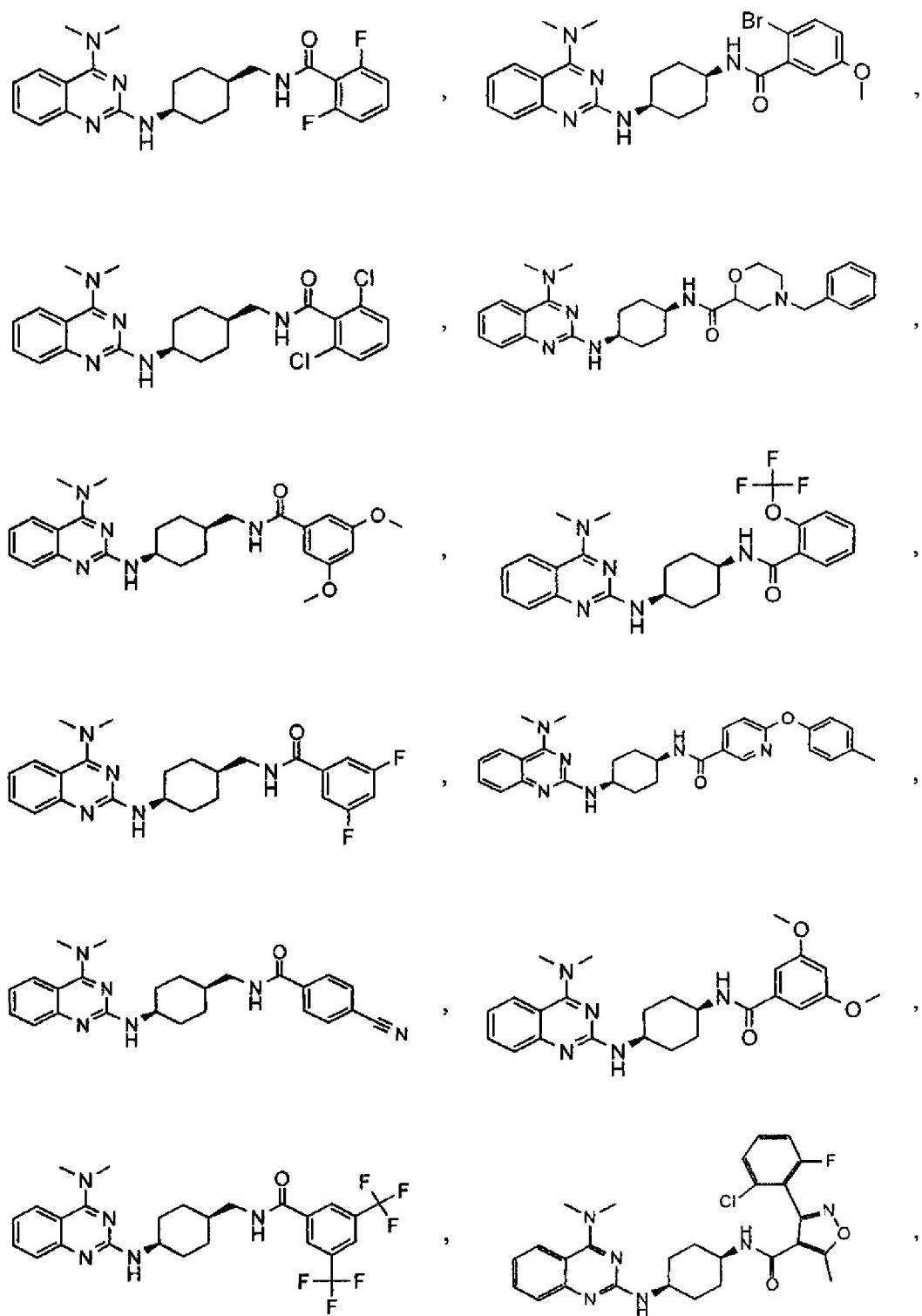
【化24】



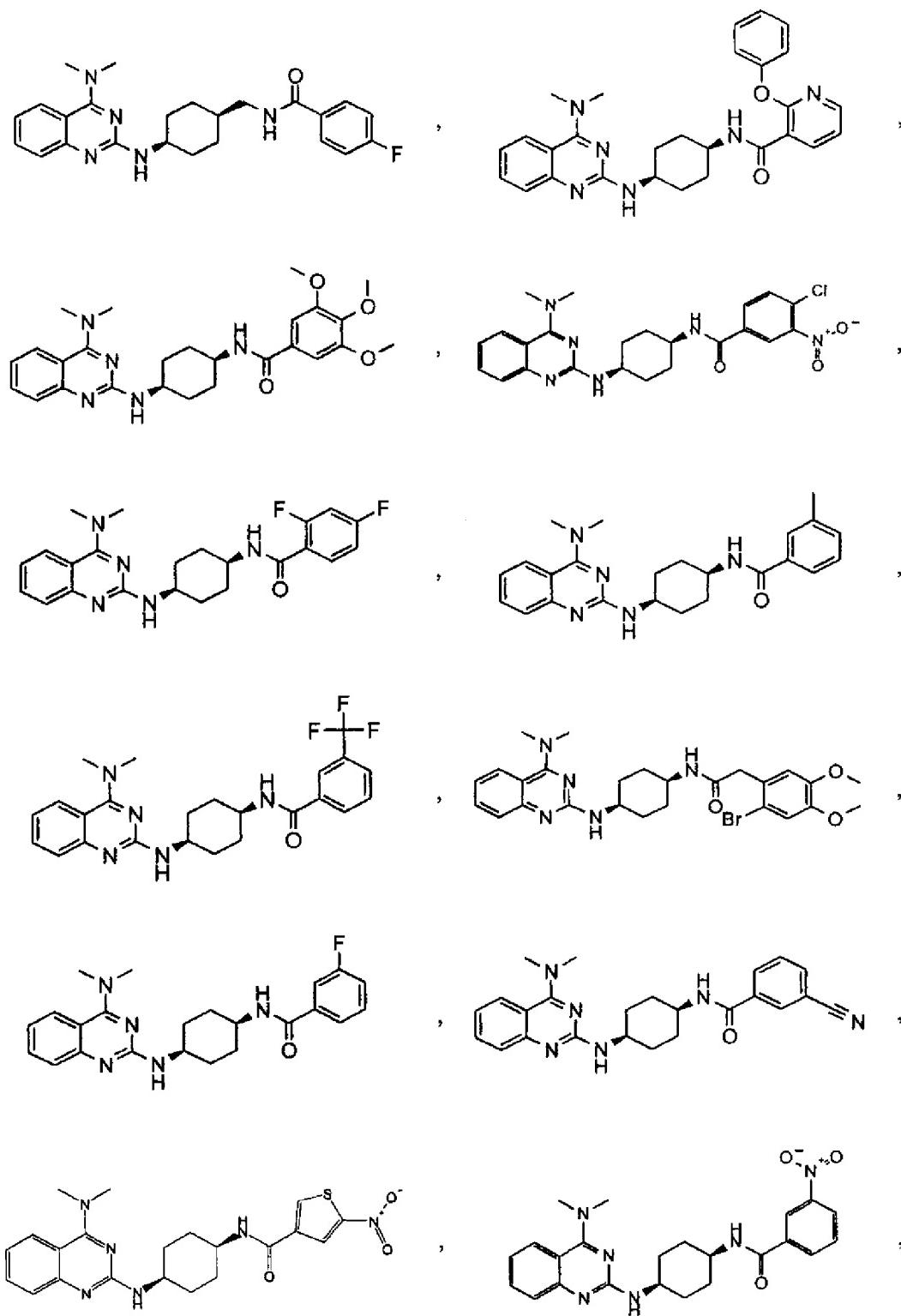
【化25】



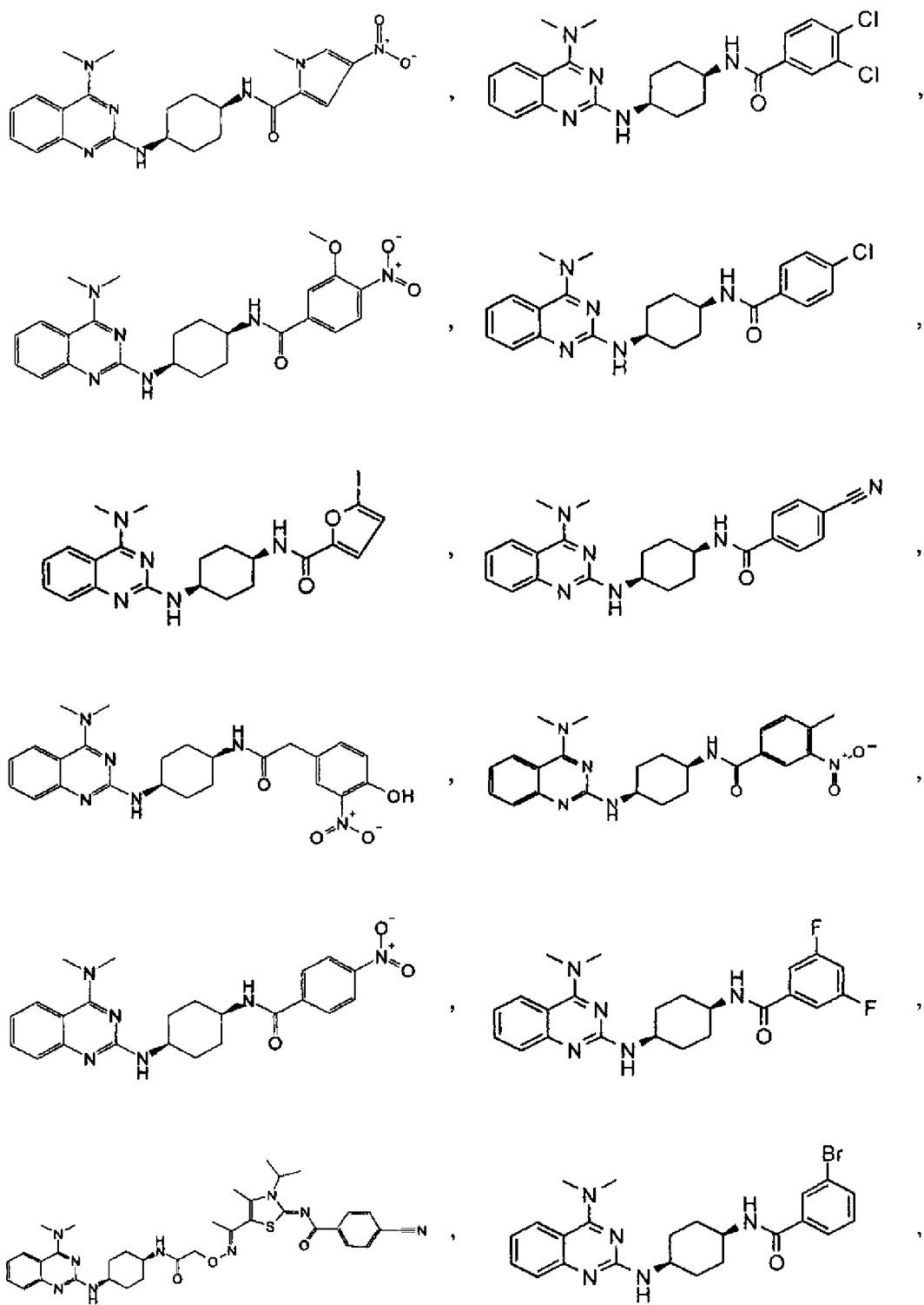
【化26】



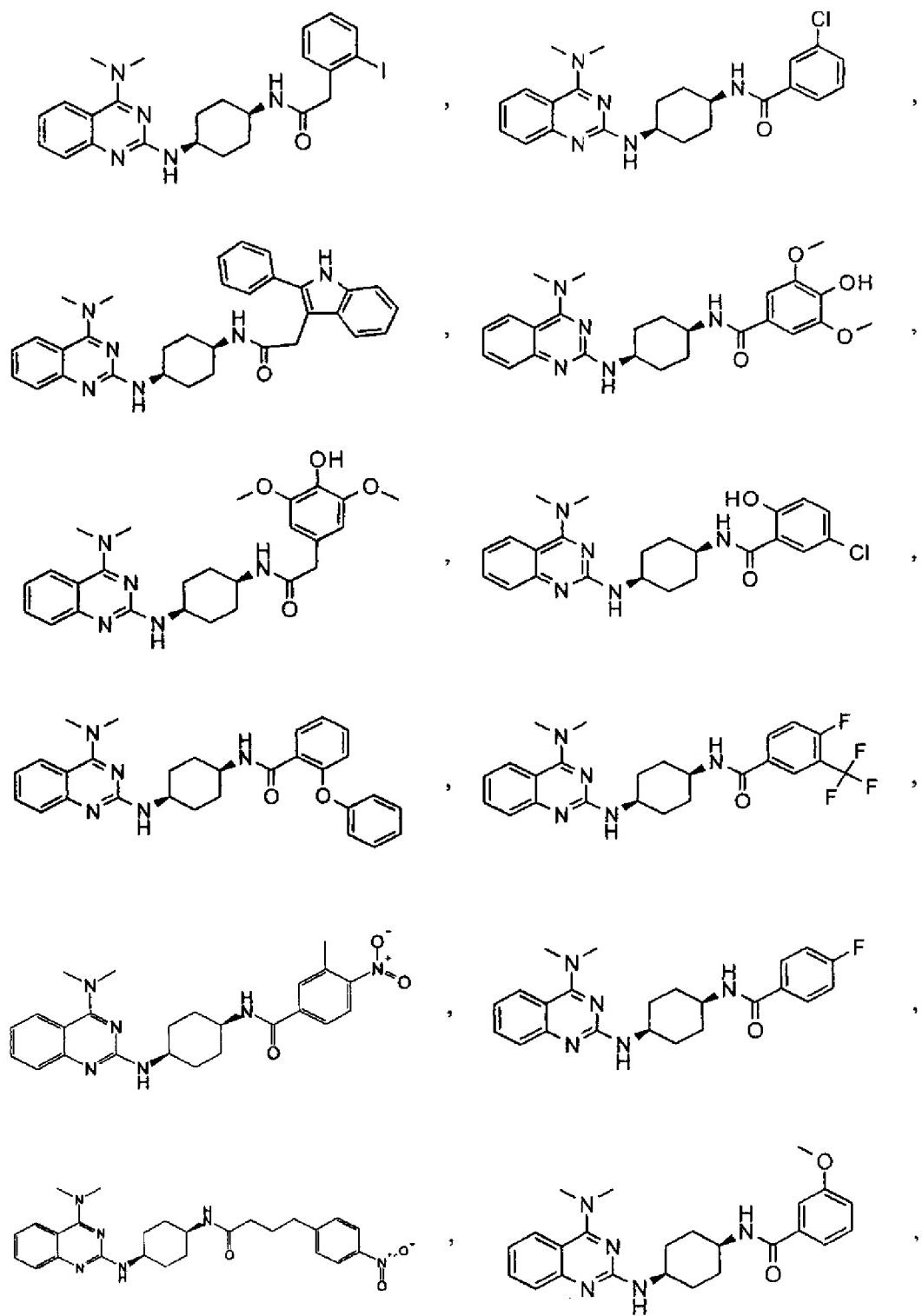
【化27】



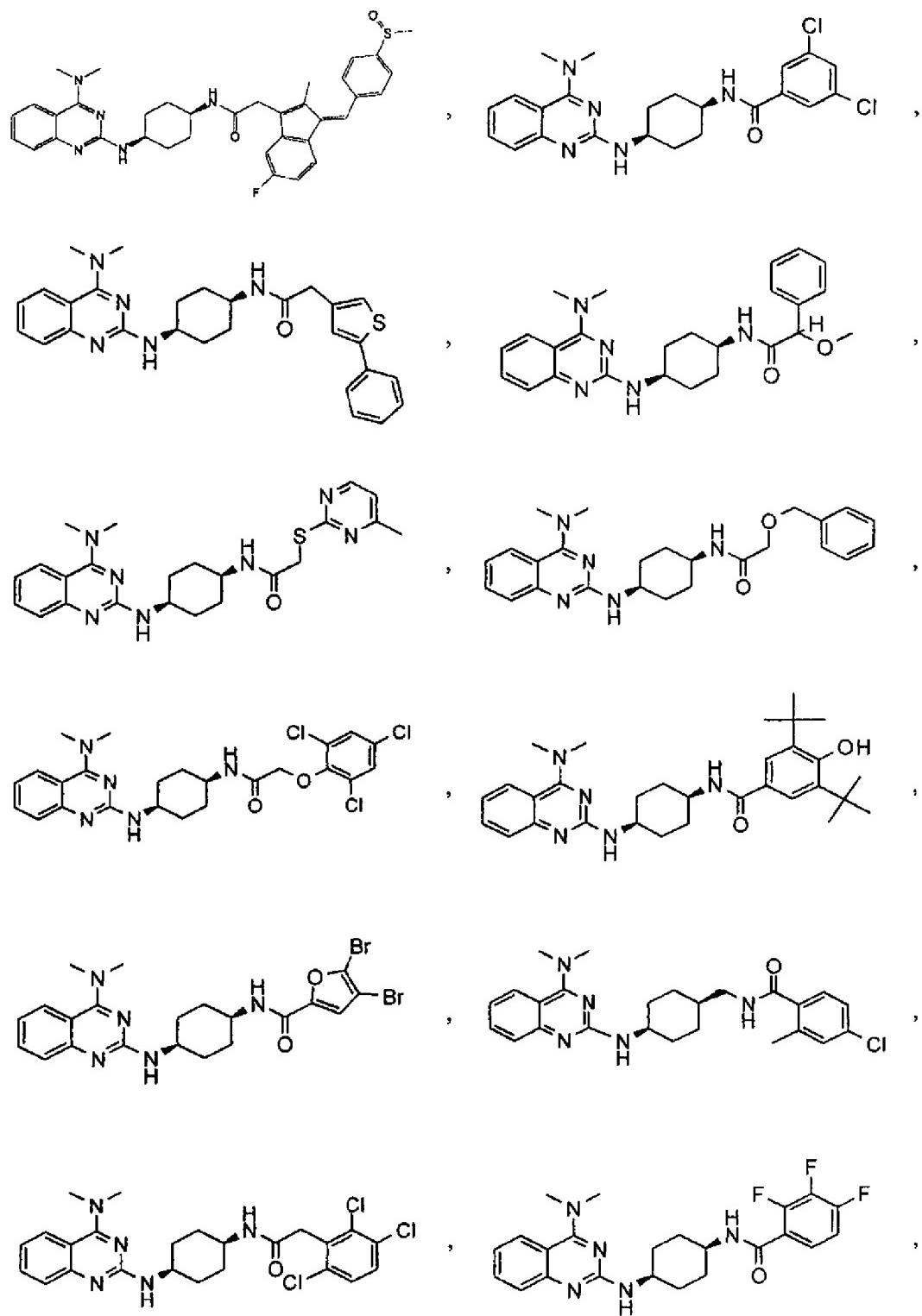
【化28】



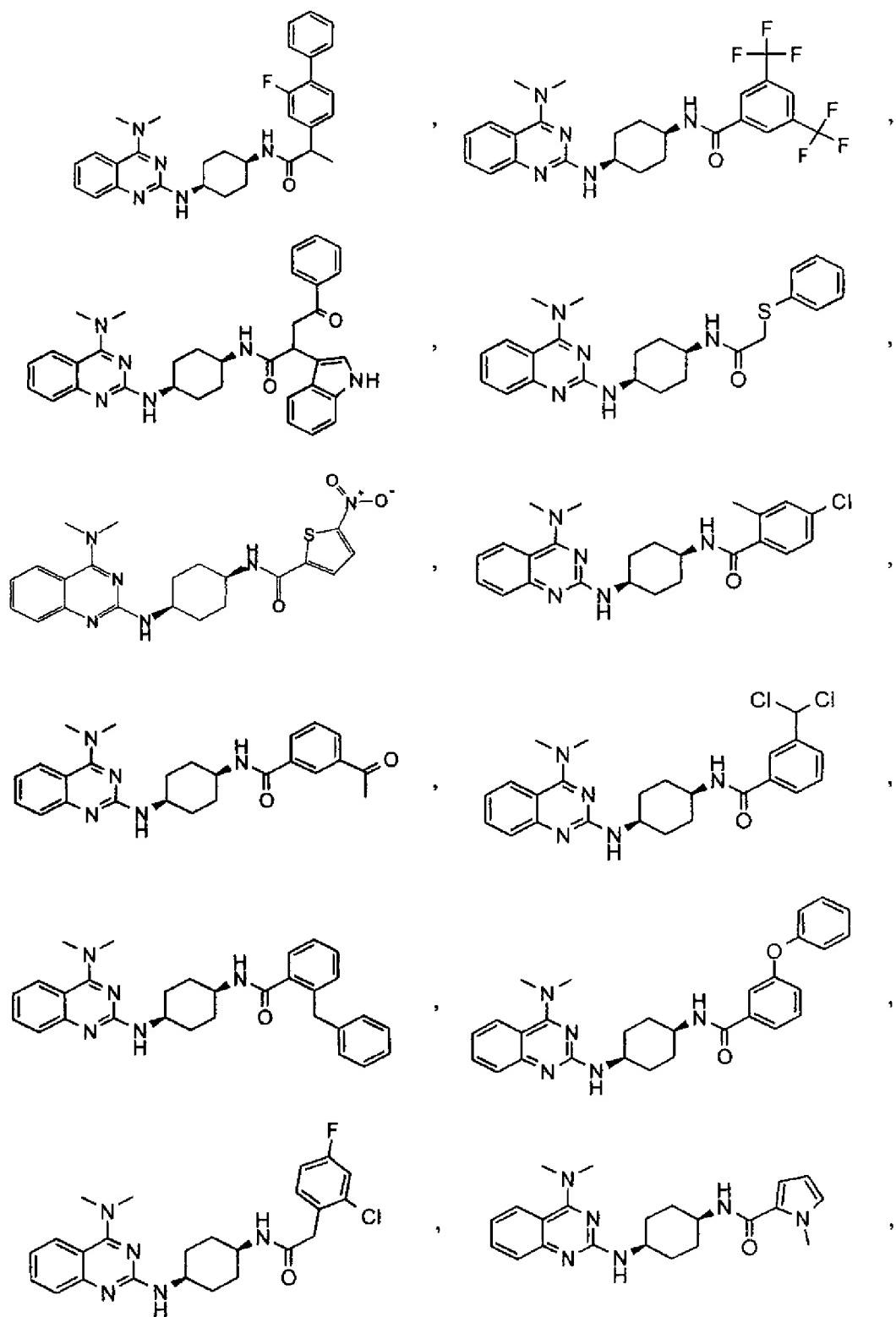
【化29】



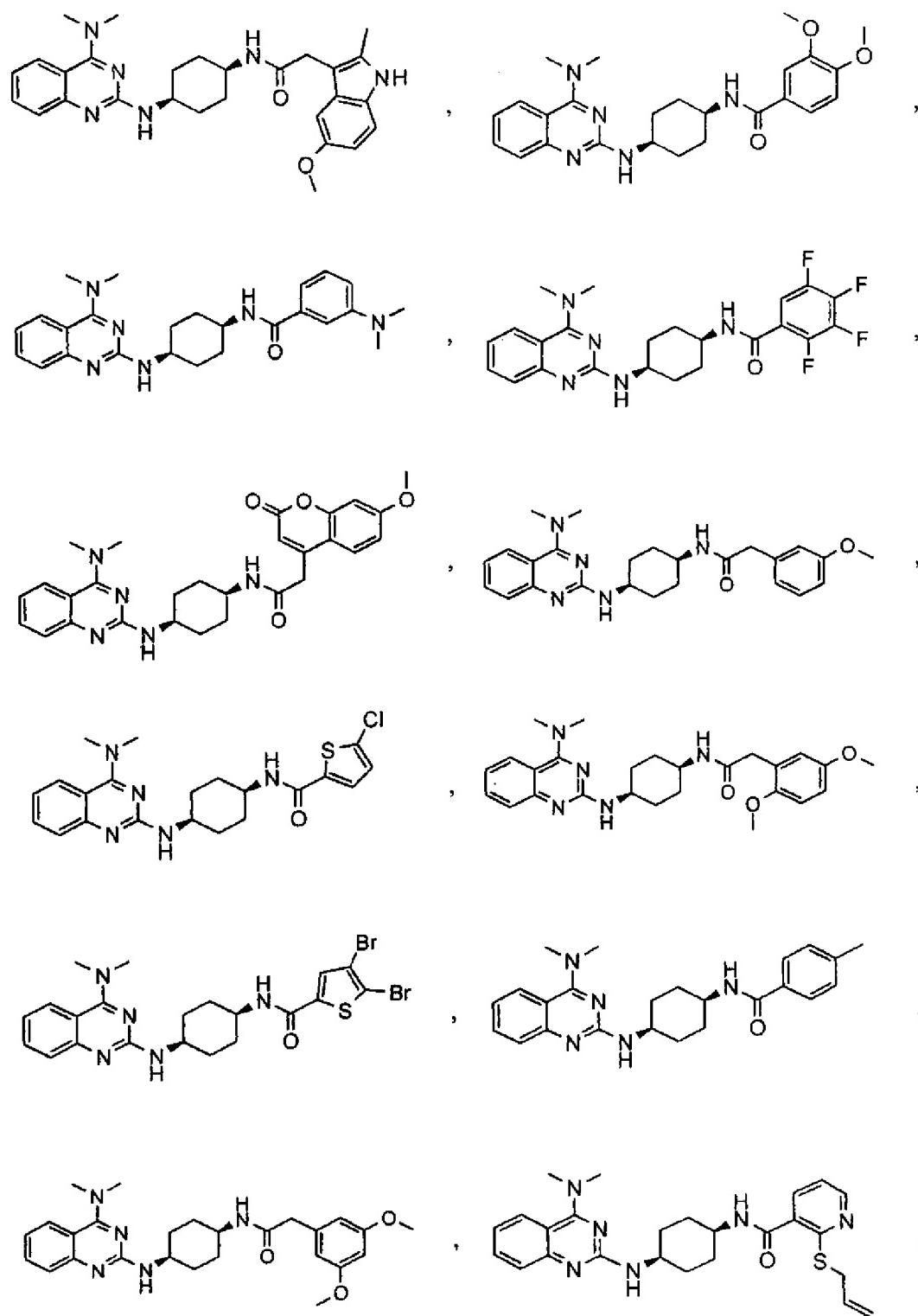
【化30】



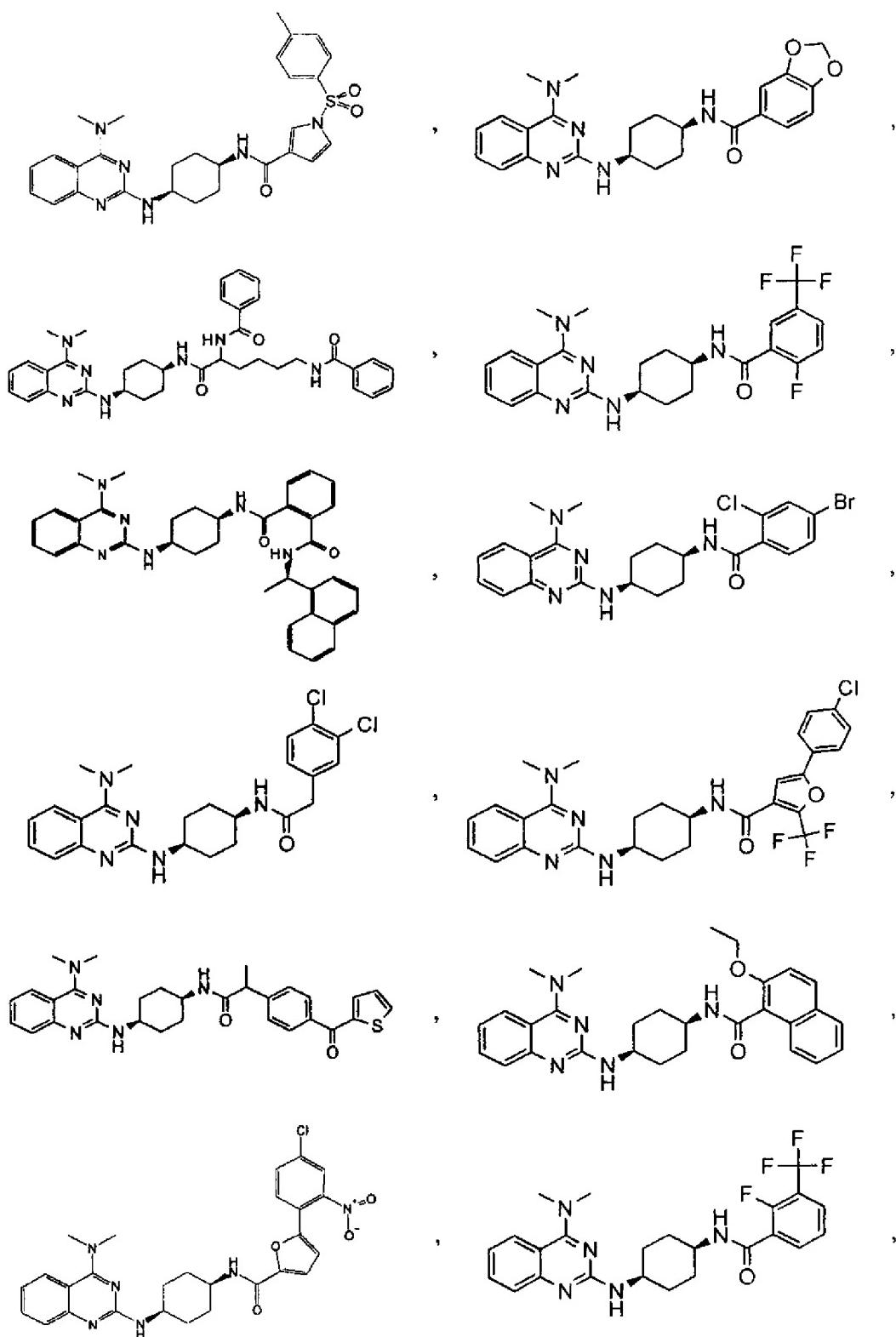
【化31】



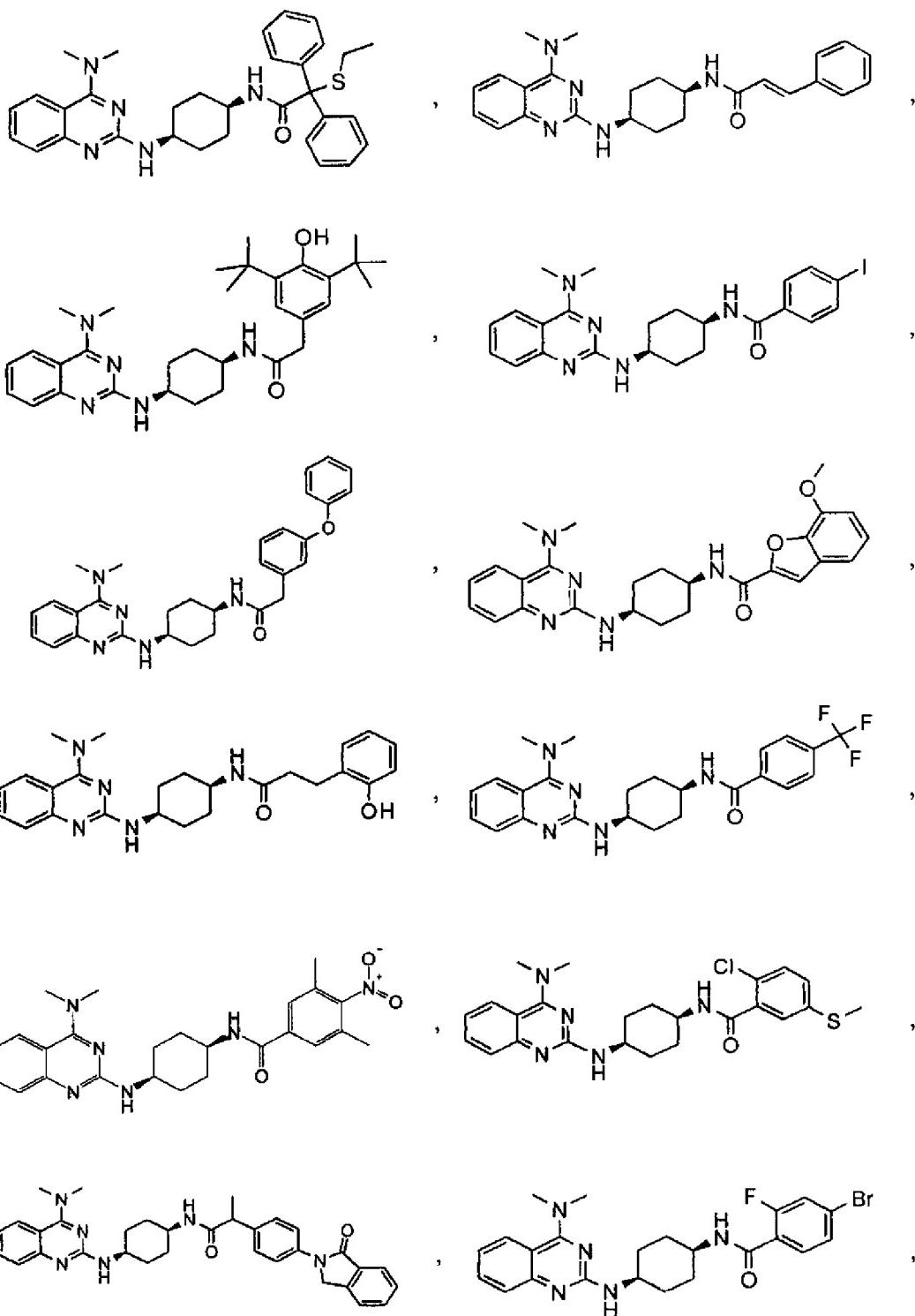
【化32】



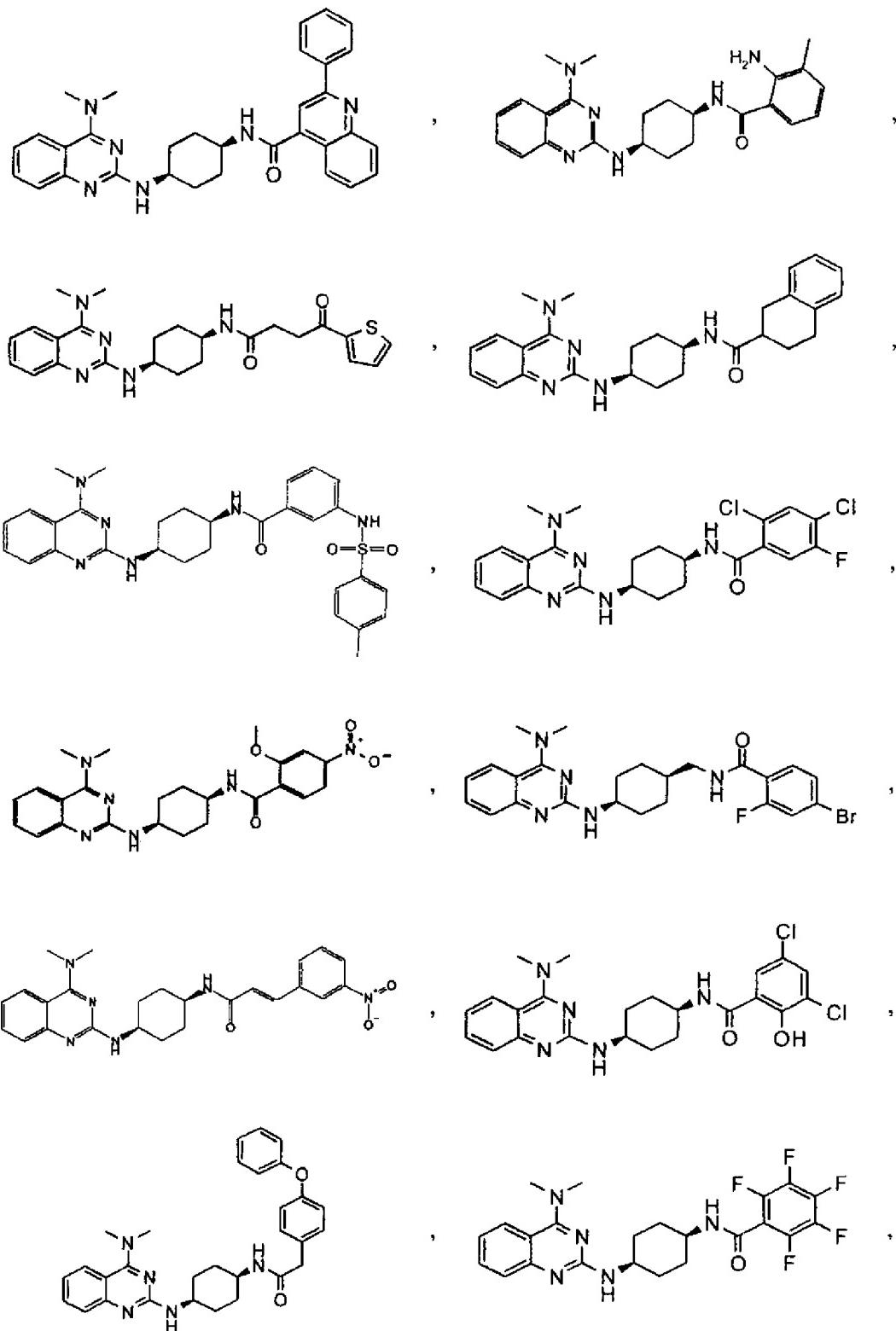
【化33】



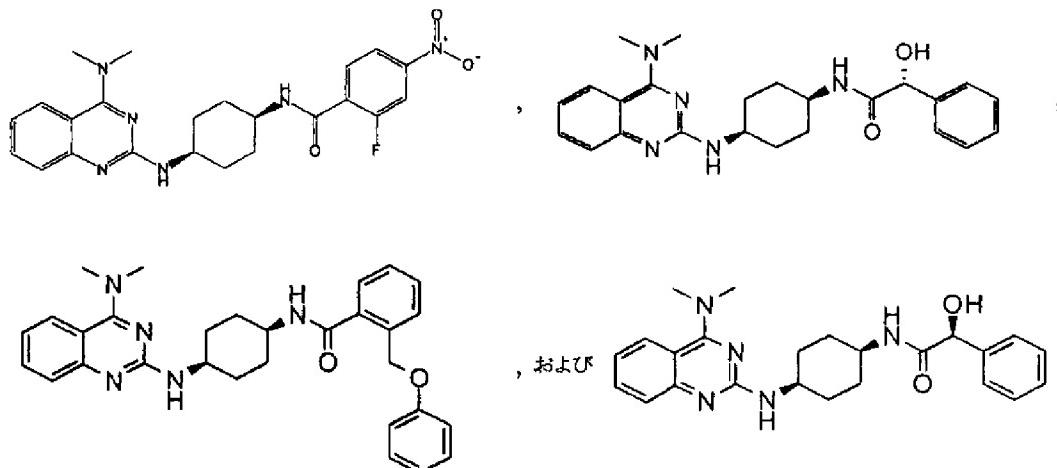
【化34】



【化35】



【化36】



からなる群から選択された式 I の請求項 4 に記載の化合物、または場合によりその塩。

【請求項7】

R_1 は、

- (i) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
・ $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、
・ 炭素環式アリール、
・ ヘテロシクリル、
(ii) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
(iii) 炭素環式アリール、
(iv) またはヘテロシクリルを表し、

L は、式 XX ~ XXII から選択され、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 3-ジオキソ-1イソインドリル、1H-インドリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]ジオキセピニル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-フタラジニル、9, 10, 10-トリオキソ-チオキサンテニル、9H-キサンテニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、オキソラニル、ピペリジル、ピリジル、キノキサリル、チエニル、キノリル、またはベンゾチアゾリルである、請求項 3 に記載の化合物またはその塩。

【請求項8】

R_1 は、

- (i) $C_1 \sim C_4$ アルキル、
下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、
・ シクロペンチル、
・ 炭素環式アリール、
・ ヘテロシクリル、
(ii) 炭素環式アリール、
(iii) またはヘテロシクリルを表し、

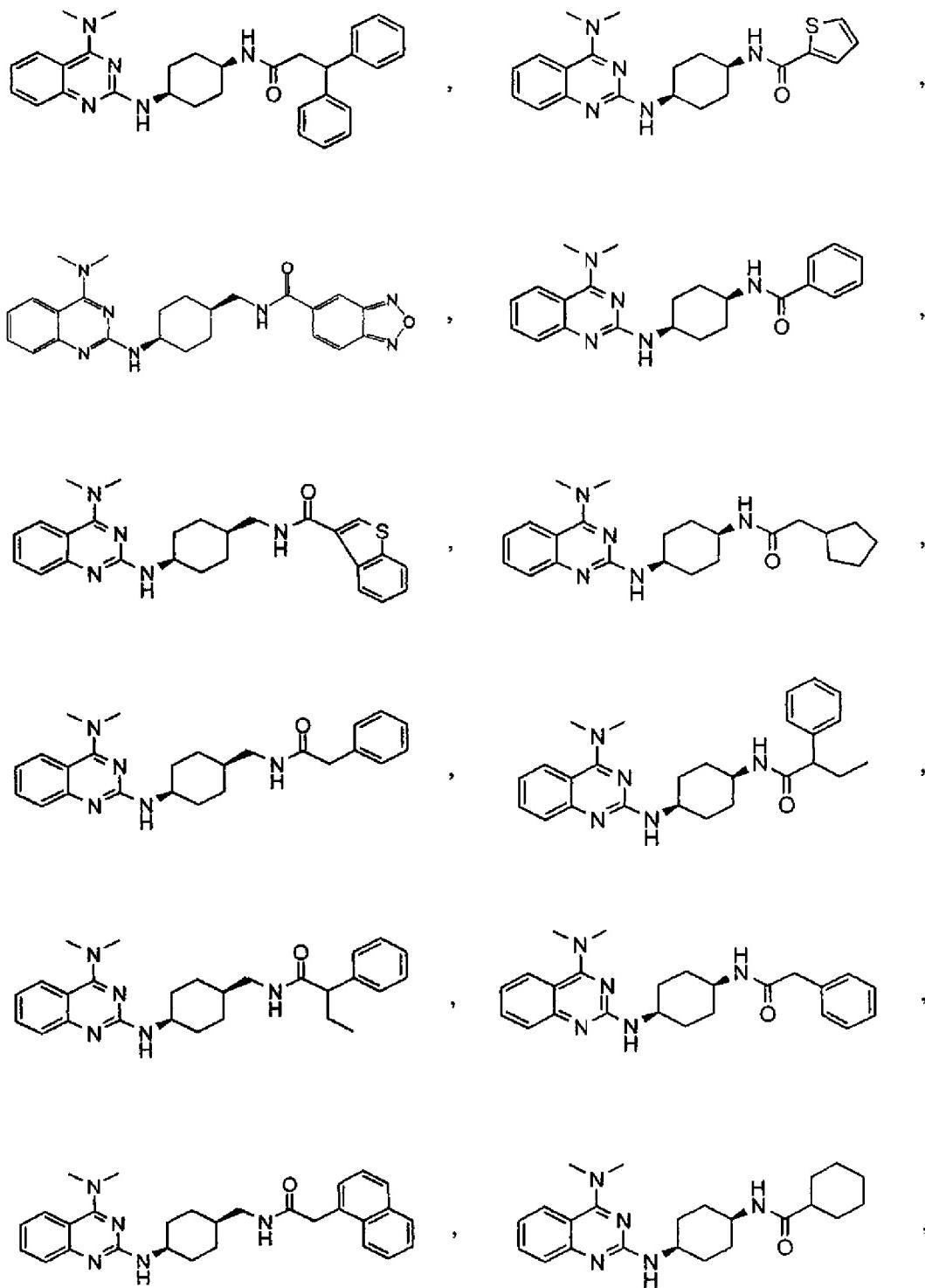
ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

ヘテロシクリルは、9H-キサンテニル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2

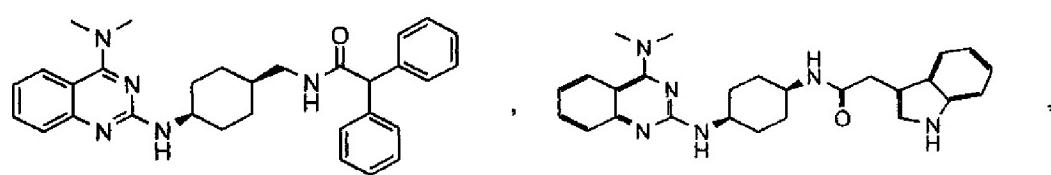
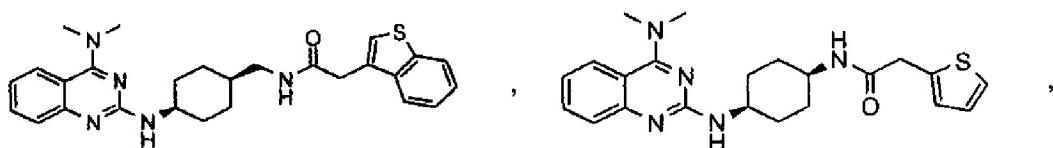
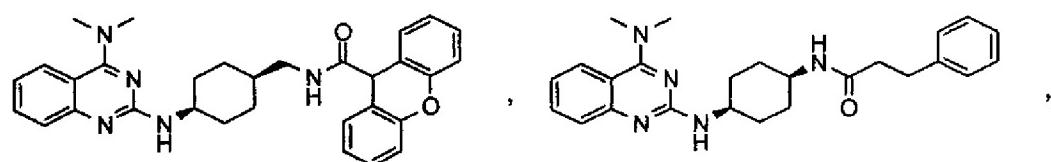
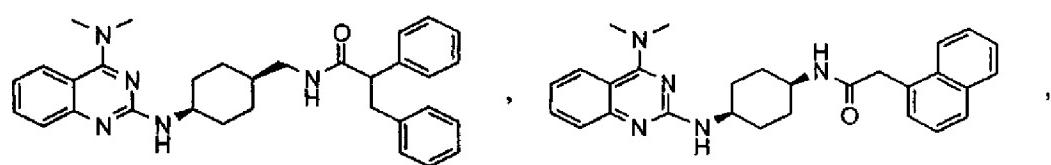
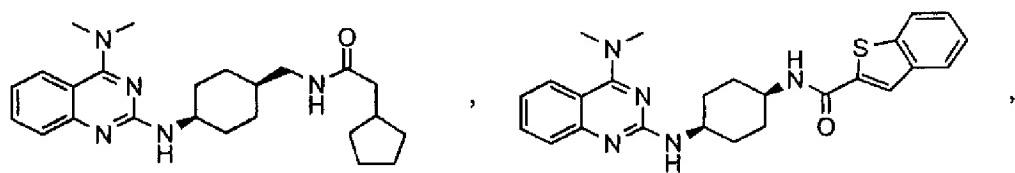
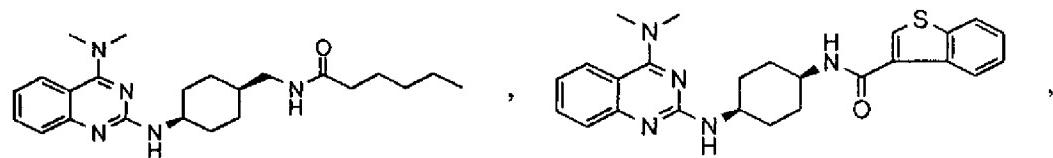
, 1, 3] オキサジアゾリル、ベンゾ [b] チエニル、チエニル、1 H-インドリル、キノキサリル、キノリル、またはベンゾチアゾリルである、請求項 7 に記載の化合物またはその塩。

【請求項9】

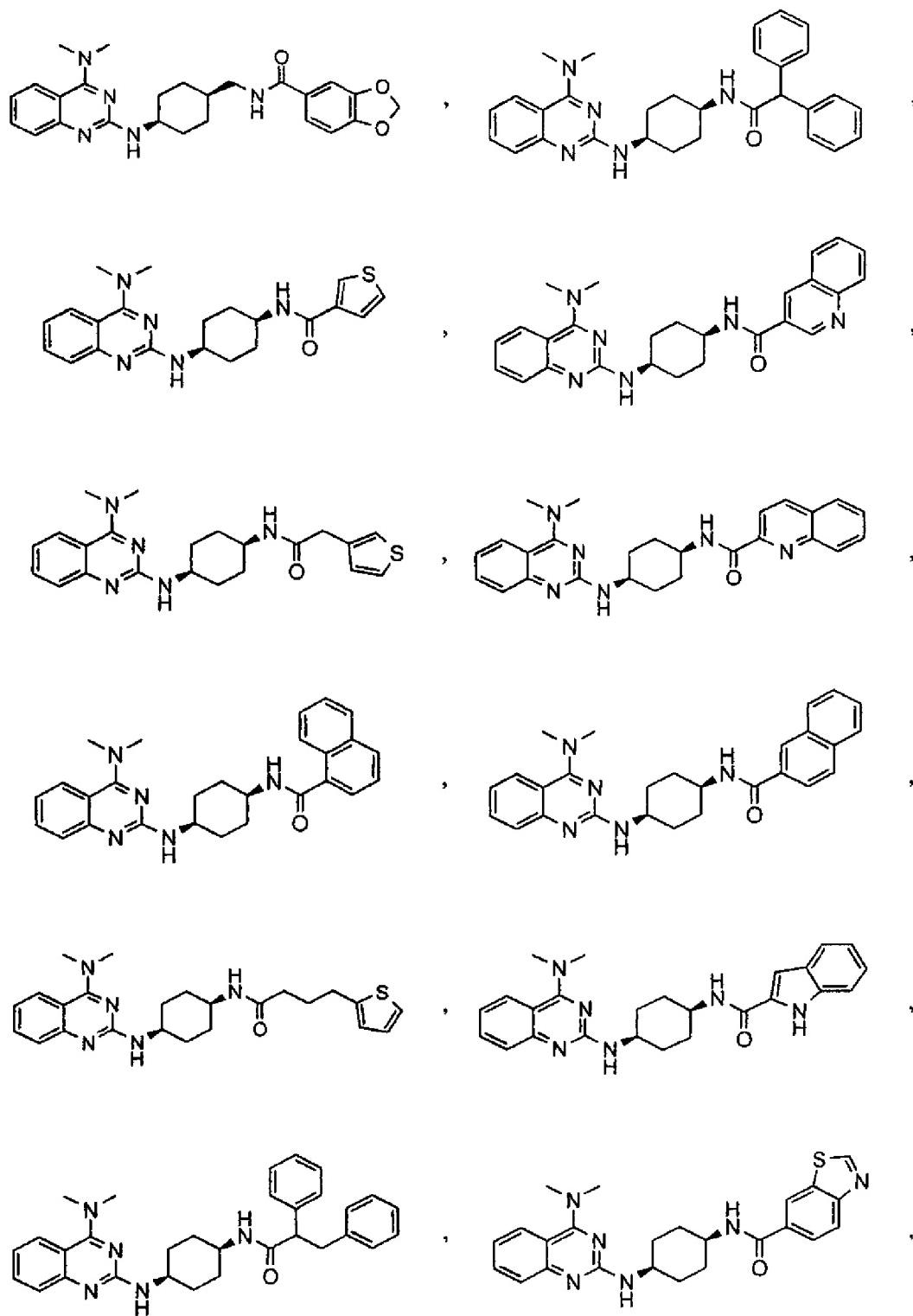
【化37】



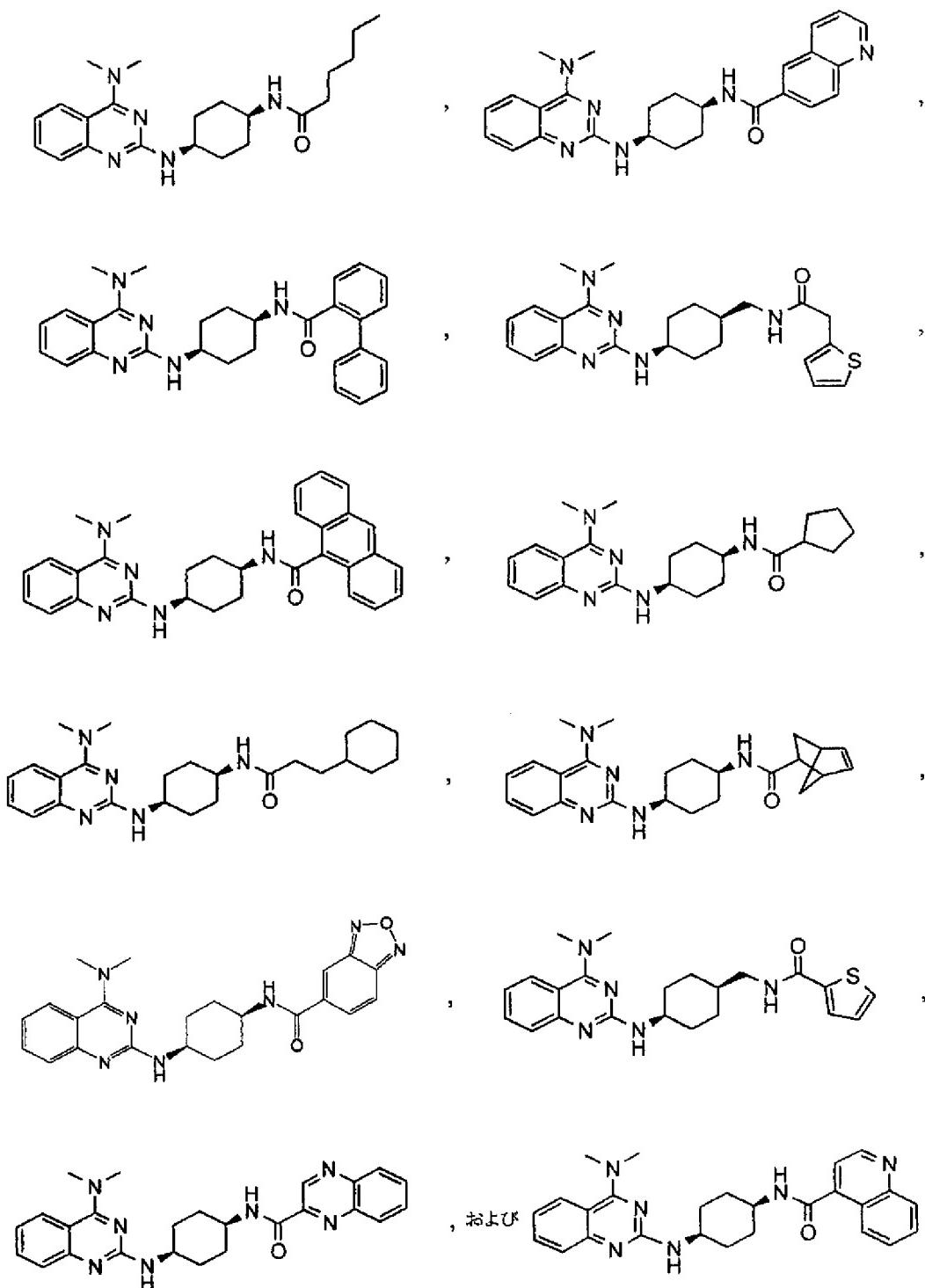
【化38】



【化39】



【化40】



からなる群から選択された式 I の請求項 8 に記載の化合物、または場合によりその塩。

【請求項10】

Qは、式 I I であり、

R₁は、

(i) C₁～C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

・ハロゲン、

- ・ヒドロキシ、
- ・オキソ、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、
 - ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ニトロ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリール、
 - ・・C₁～C₄ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 - ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・シアノ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・C₁～C₃ アルキルで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
 - ・・C₁～C₄ アルコキシカルボニルアミノ、
 - ・・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・・ニトロ、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・・ハロゲン、
 - ・・・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・・炭素環式アリールチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・炭素環式アリールスルホニル、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
 - ・・ヘテロシクリルチオ、

- ・ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
- ・ カルボシクリル、
- ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・ ハロゲン、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキル、
- ・ $C_2 \sim C_3$ アルケニル、
- ・ 炭素環式アリールで置換された $C_2 \sim C_3$ アルケニル、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換された $C_2 \sim C_3$ アルケニル、
- ・ 炭素環式アリール、
- ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ ハロゲン、
- ・ ヒドロキシ、
- ・ ニトロ、
- ・ $C_1 \sim C_4$ アルキル、
- ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、
- ・ ハロゲン、
- ・ ヒドロキシ、
- ・ 炭素環式アリール、
- ・ モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・ ハロゲン、
- ・ ニトロ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキル、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、
- ・ ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、
- ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、
- ・ ハロゲン、
- ・ 炭素環式アリール、
- ・ 炭素環式アリールオキシ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、
- ・ モノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、
- ・ ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、
- ・ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
- ・ 炭素環式アリール、
- ・ ヘテロシクリル、
- ・ ヘテロシクリル、
- ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキル、
- ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、
- ・ 炭素環式アリールで置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、
- ・ 炭素環式アリール、
- ・ ハロゲン化炭素環式アリール、
- (i i) $C_2 \sim C_8$ アルケニル、
- 下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ヒドロキシ、
 - ・・C₁～C₃アルコキシ、
 - ・・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシ、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・・ニトロで置換されたヘテロシクリル、
 - (i i i) C₂～C₄アルキニル、
- 炭素環式アリールで置換されたC₂～C₄アルキニル、
- (i v) C₃～C₆シクロアルキル、
- 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆シクロアルキル、
 - ・C₁～C₃アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキル、
 - ・・ヒドロキシ、
 - ・・オキソ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
 - ・炭素環式アリール、
 - (v) C₃～C₆シクロアルケニル、
 - C₁～C₃アルキルで置換されたC₃～C₆シクロアルケニル、
 - (v i) カルボシクリル、
- 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・ニトロ、
 - (v i i) 炭素環式アリール、
- 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・シアノ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₉アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉アルキル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ヒドロキシ、
 - ・・オキソ、
 - ・・C₁～C₃アルコキシ、
 - ・・炭素環式アリールオキシ、
 - ・・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノーN-オキシ、
 - ・・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
 - ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・C₁～C₃アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、

- ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されたヘテロシクリル、
 - ・ $C_2 \sim C_3$ アルケニル、
 - ・ 炭素環式アリールで置換された $C_2 \sim C_3$ アルケニル、
 - ・ $C_1 \sim C_9$ アルコキシ、
 - ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_9$ アルコキシ、
 - ・ ヒドロキシ、
 - ・ ハロゲン、
 - ・ カルボキシ、
 - ・ モノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、
 - ・ 炭素環式アリール、
 - ・ ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・ ヘテロシクリル、
 - ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・ ヘテロシクリル、
 - ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・ ハロゲン、
 - ・ $C_1 \sim C_3$ アルキル、
 - ・ ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルキル、
 - ・ $C_2 \sim C_3$ アルケニルオキシ、
 - ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルカルボニルオキシ、
 - ・ 炭素環式アリールオキシ、
 - ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・ ハロゲン、
 - ・ $C_1 \sim C_4$ アルキル、
 - ・ ハロゲン化 $C_1 \sim C_4$ アルキル、
 - ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、
 - ・ ヘテロシクリルオキシ、
 - ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルオキシ、
 - ・ ハロゲン、
 - ・ $C_1 \sim C_3$ アルキル、
 - ・ ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルキル、
 - ・ 炭素環式アリールで置換された $S(O)_2O$ 、
 - ・ カルボキシ、
 - ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、
 - ・ モノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、
 - ・ 炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、
 - ・ アミノ、
 - ・ モノーまたはジー $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、
 - ・ シアノで置換されたモノーまたはジー $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、
 - ・ モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルカルボニルアミノ、
 - ・ 炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・ 炭素環式アリールで置換された $NHC(O)NH$ 、
 - ・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換された $NHC(O)NH$ 、
 - ・ ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換された $NHC(O)NH$ 、
 - ・ $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、
 - ・ ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、

- ・炭素環式アリールチオ、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールチオ、
 - ・C₁～C₃ アルキルで置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・ヘテロシクリルチオ、
 - ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノスルホニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・C₁～C₇ アルキル、
 - ・・ハロゲン化C₁～C₇ アルキル、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - (v i i) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・シアノ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄ アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ヒドロキシ、
 - ・・オキソ、
 - ・・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
 - ・・C₁～C₃ アルコキカルボニル、
 - ・・C₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・・ハロゲン、
 - ・・・ニトロ、
 - ・・・ヘテロシクリル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・C₁～C₃ アルキルで置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・C₁～C₄ アルキルカルボニルアミノ、
 - ・C₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・炭素環式アリールチオ、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールチオ、
 - ・C₁～C₃ アルコキカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・ヘテロシクリルチオ、
 - ・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリルチオ、
 - ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
 - ・炭素環式アリールスルホニル、

- ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₃アルキル、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
 - ・C₁～C₃アルコキシ、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシ、
 - ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・C₁～C₃アルキル、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
 - ・C₁～C₃アルコキシ、
 - ・C₁～C₃アルコキシカルボニルを表し、

Yは-(CH₂)_mであり、mは0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、またはフェナントリルであり、

カルボシクリルは、9H-フルオレニル、9-オキソ-フルオレニル、アセナフチル、アントラキノニル、インダニル、またはインデニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 3-ジオキソ-イソインドリル、1, 3-ジオキソラニル、1H-インドリル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジル、1H-ピロリル、2, 2', 5', 2"-ターチオフェニル、2, 2'-ビチオフェニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-ピロリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、4H-ベンゾ[1, 3]ジオキシニル、4H-ベンゾピラニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9H-カルバゾリル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、フリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキソラニル、ピペラジル、ピペリジル、ピラゾロ[5, 1-b]チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、またはチオラニルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項11】

R₁は、

- (i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、
- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・シアノで置換されたモノ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノ-またはジ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・モノ-炭素環式アリールアミノ、
- ・メチルで置換されたモノ-炭素環式アリールアミノ、

- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・ヒドロキシで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・C₁～C₂アルコキシ、
- ・ハロゲン化C₁～C₂アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、
- (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₈アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- (i i i) 炭素環式アリールで置換されたC₂～C₄アルキニル、
- (i v) 炭素環式アリールメチルで置換されたシクロヘキシリ、
- (v) カルボシクリル、
- (v i) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・アミノ、
- ・C₁～C₉アルキル、
- ・ハロゲン化C₁～C₉アルキル、
- ・C₁～C₉アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉アルコキシ、
- ・ハロゲン、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・プロペニルオキシ、
- ・メチルアミノ、
- ・ジ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・シアノで置換されたジ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・メチルチオ、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- (v i i) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・ヒドロキシで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・メトキシ、
- ・C₁～C₂アルコキシカルボニル、
- ・メトキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ハロゲン化メチル、
- ・ヘテロシクリルを表し、

R_2 は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、
Lは、式V a、VII I a、またはIX aから選択され、
ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、またはフェナントリルであり、

カルボシクリルは、9H-フルオレニル、アセナフチル、またはアントラキノニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、1, 3-ジオキソラニル、1H-インドリル、1H-ピロリル、2, 2', 5', 2"-ターチオフェニル、2, 2'-ビチオフェニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、4-オキソーベンゾピラニル、9H-カルバゾリル、9H-キサンテニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキソラニル、ピラゾロ[5, 1-b]チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、2H-ベンゾピラニル、4H-ベンゾ[1, 3]ジオキシニル、アゼチジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、モルホリニル、または2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、請求項10に記載の化合物またはその塩。

【請求項12】

R_1 は、

(i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₇アルキル、

- ・メトキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
 - ・シアノで置換されたモノーエチルアミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたジーメチルアミノ、
 - ・モノー炭素環式アリールアミノ、
 - ・メチルで置換されたモノー炭素環式アリールアミノ、
 - ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁ ~ C₄アルキル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁ ~ C₄アルキル、
 - ・ヒドロキシで置換されたC₁ ~ C₄アルキル、
 - ・メトキシ、
 - ・ハロゲン化メトキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、
- (ii) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂ ~ C₇アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- (iii) 炭素環式アリールで置換されたブチニル、
- (iv) 炭素環式アリールメチルで置換されたシクロヘキシリ、
- (v) カルボシクリル、
- (vi) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・アミノ、
- ・C₁～C₂アルキル、
- ・ハロゲン化メチル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルコキシ、
- ・ハロゲン、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・プロペニルオキシ、
- ・ジーC₁～C₂アルキルアミノ、
- ・シアノで置換されたジーC₁～C₂アルキルアミノ、
- ・メチルチオ、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- (v i i) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・ヒドロキシで置換されたC₁～C₃アルキル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキル、
- ・メトキシ、
- ・エトキシカルボニル、
- ・メトキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ハロゲン化メチル、
- ・ヘテロシクリルを表し、

Lは、式XX～XXIIから選択され、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、

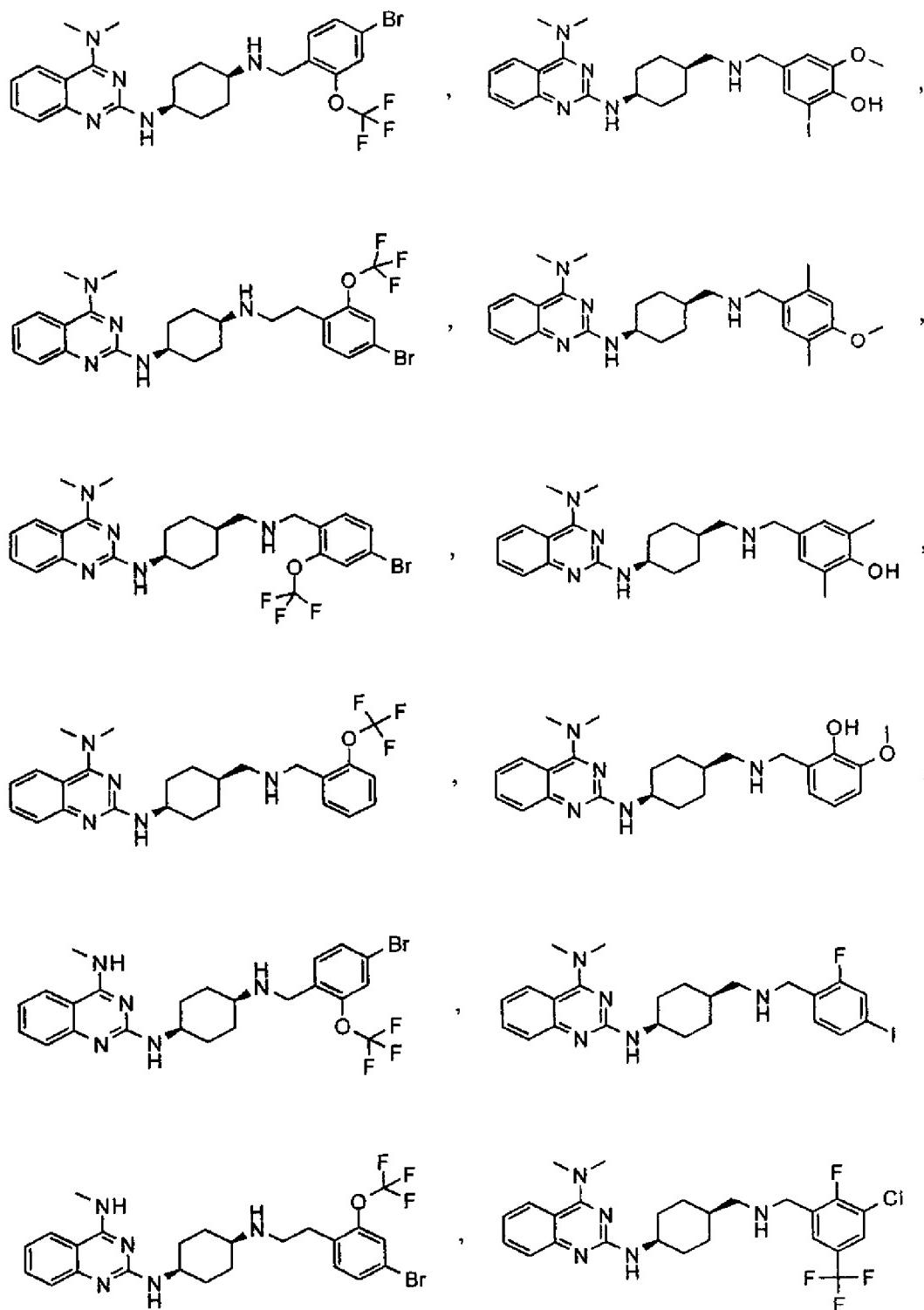
カルボシクリルは、アセナフチルであり、

ヘテロシクリルは、1H-インドリル、1H-ピロリル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、9H-カルバゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、フリル、ピラゾリル、チエニル、4-オキソーベンゾピラニル、アゼチジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、ピリジル、イミダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、またはベンゾ[b]チエニルであり、

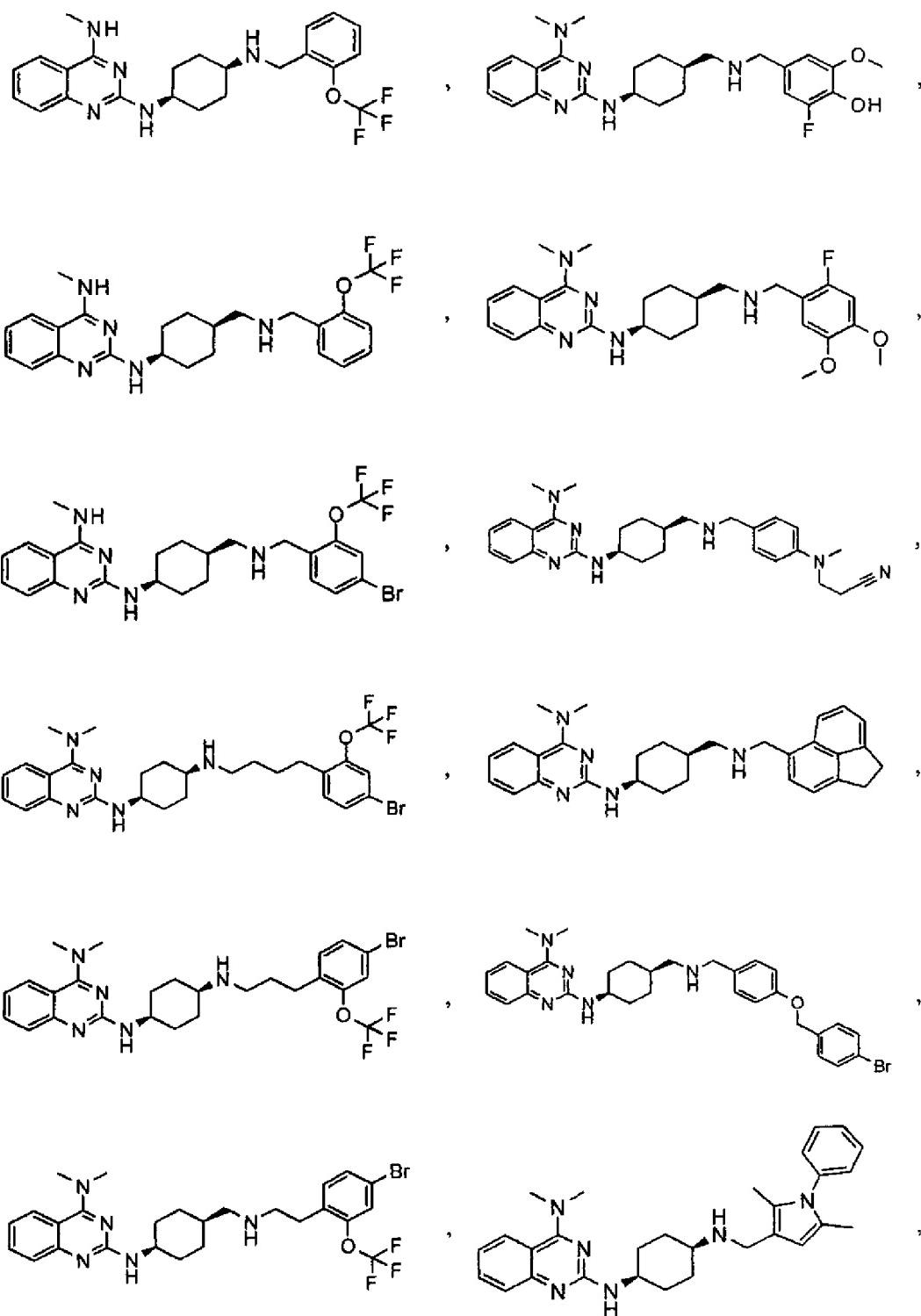
ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、請求項11に記載の化合物またはその塩。

【請求項13】

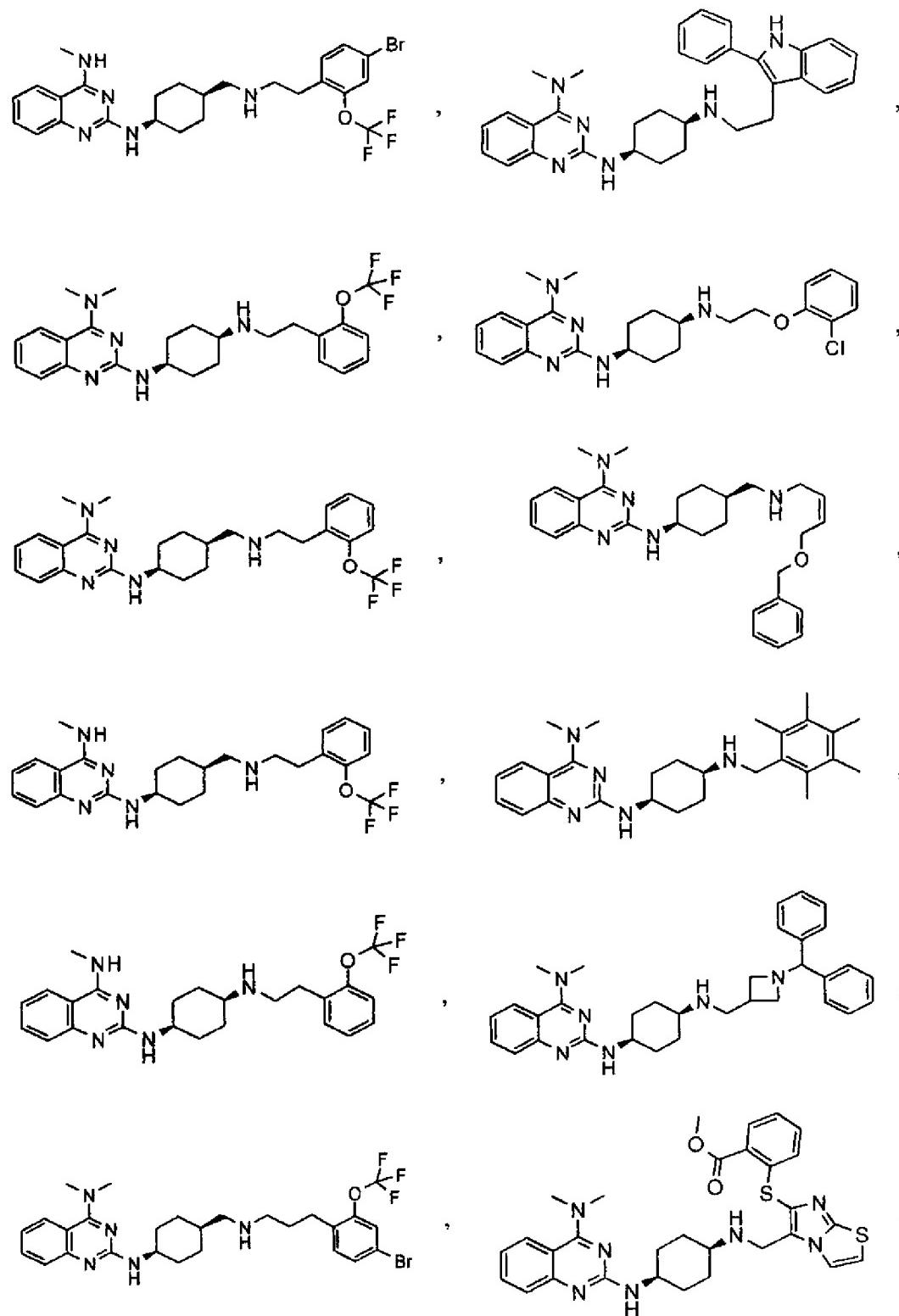
【化41】



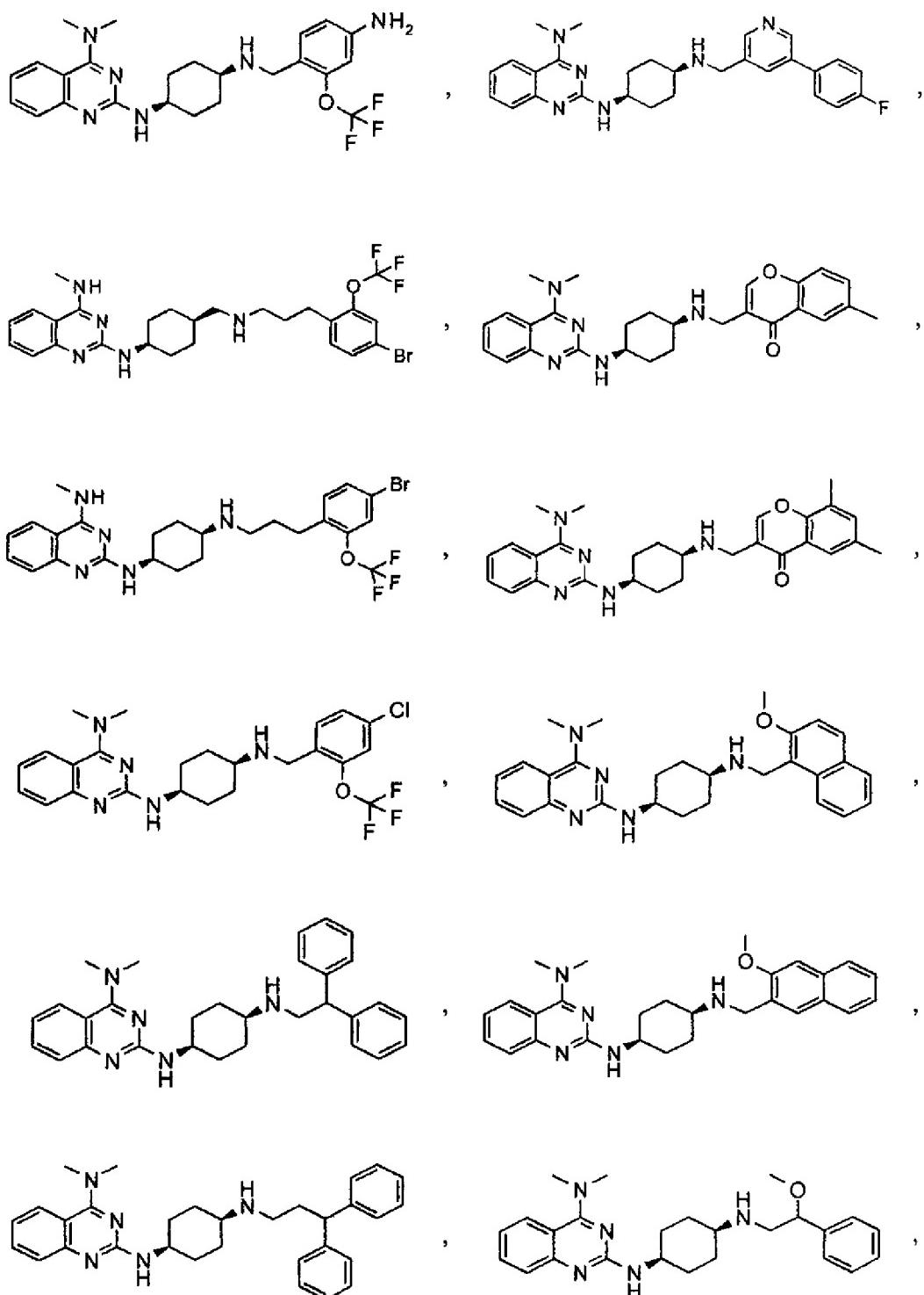
【化42】



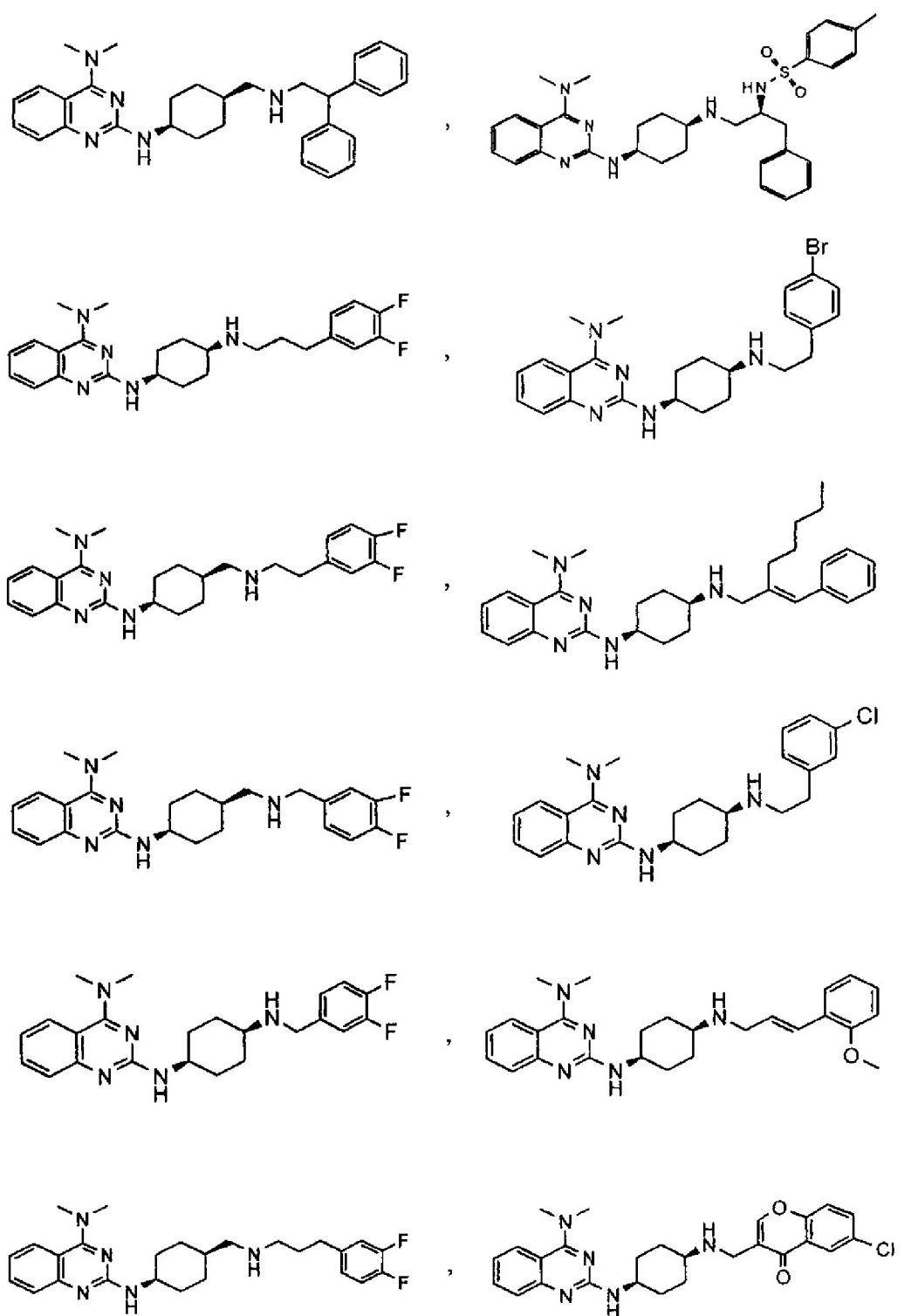
【化43】



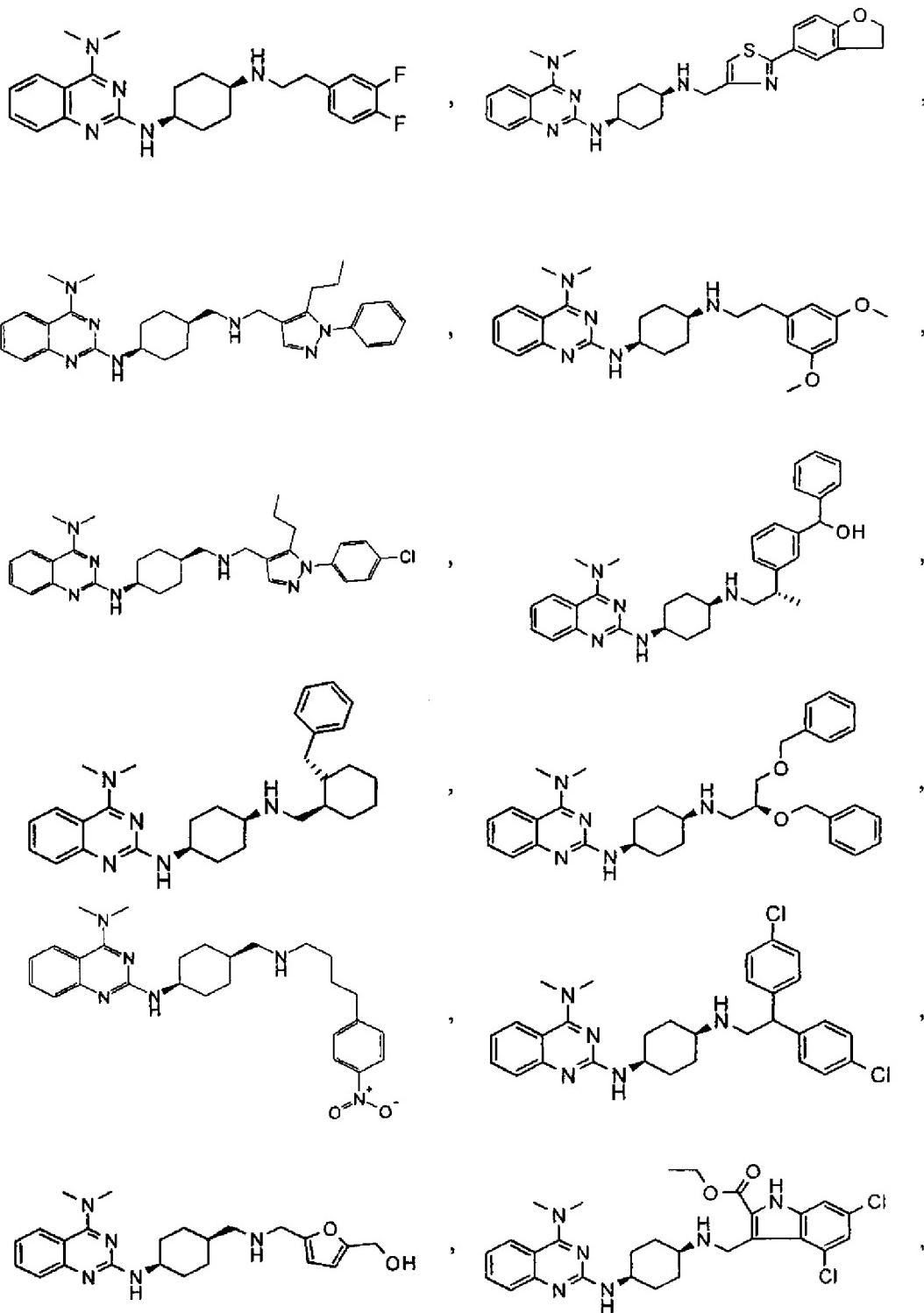
【化44】



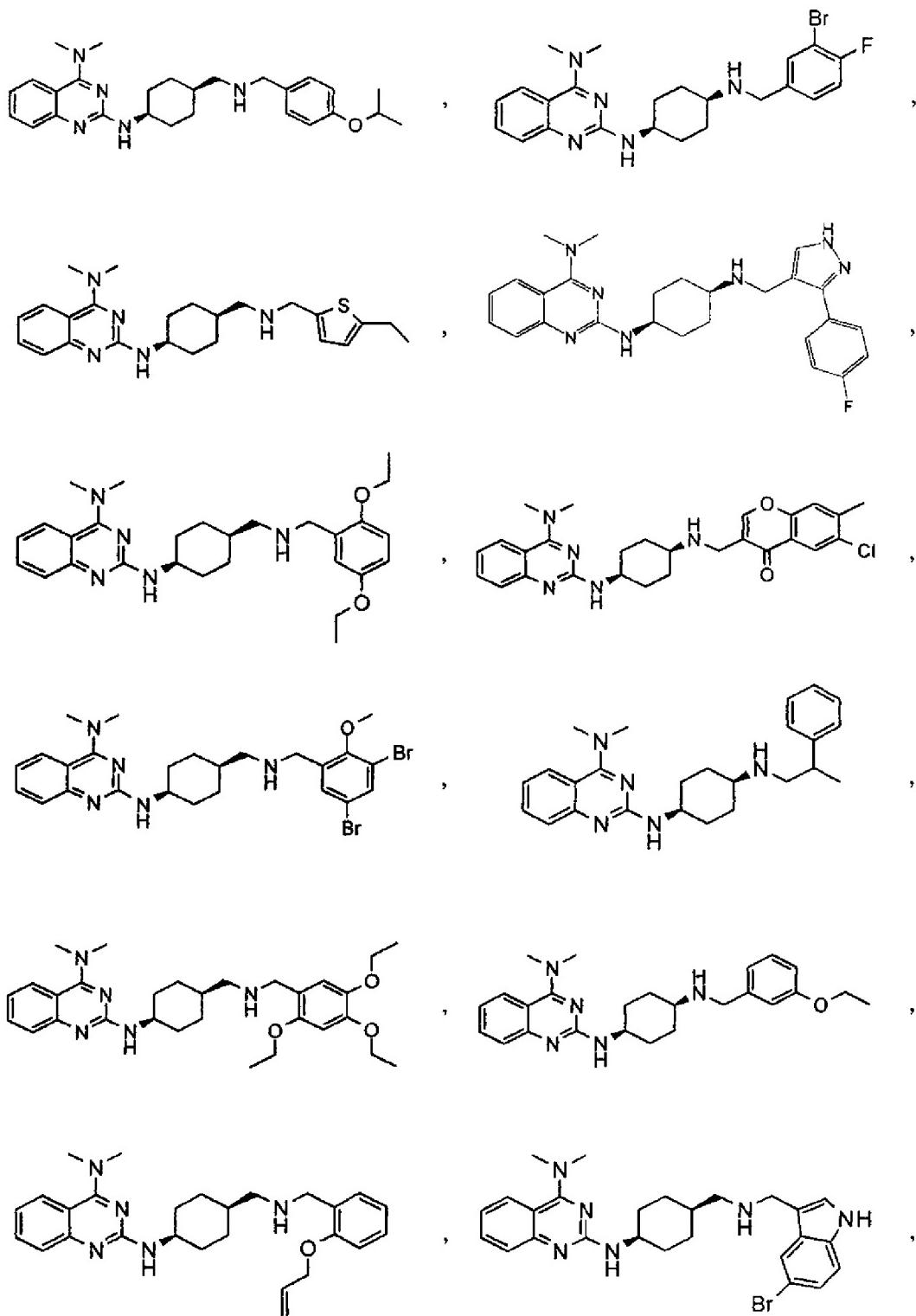
【化45】



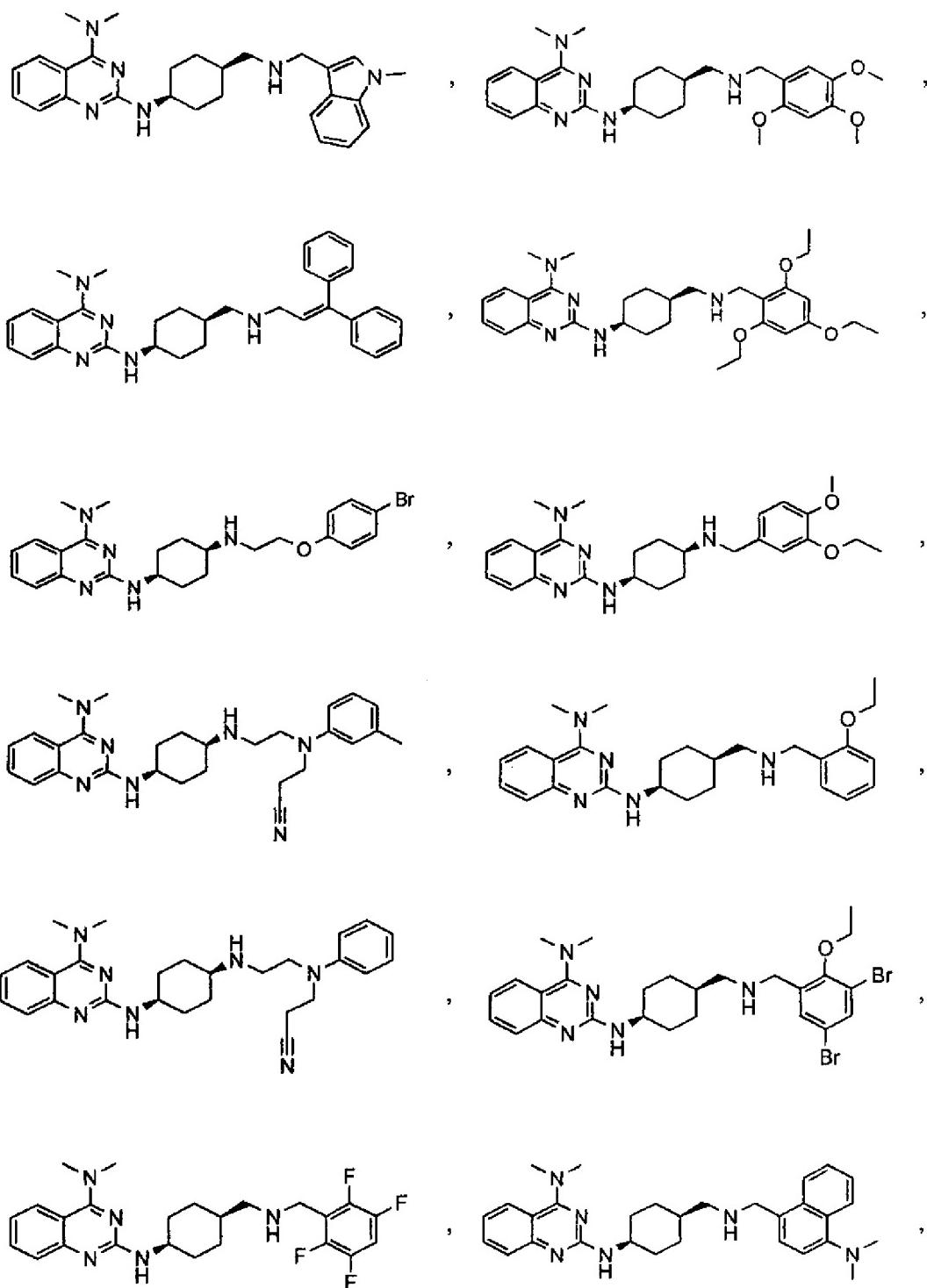
【化46】



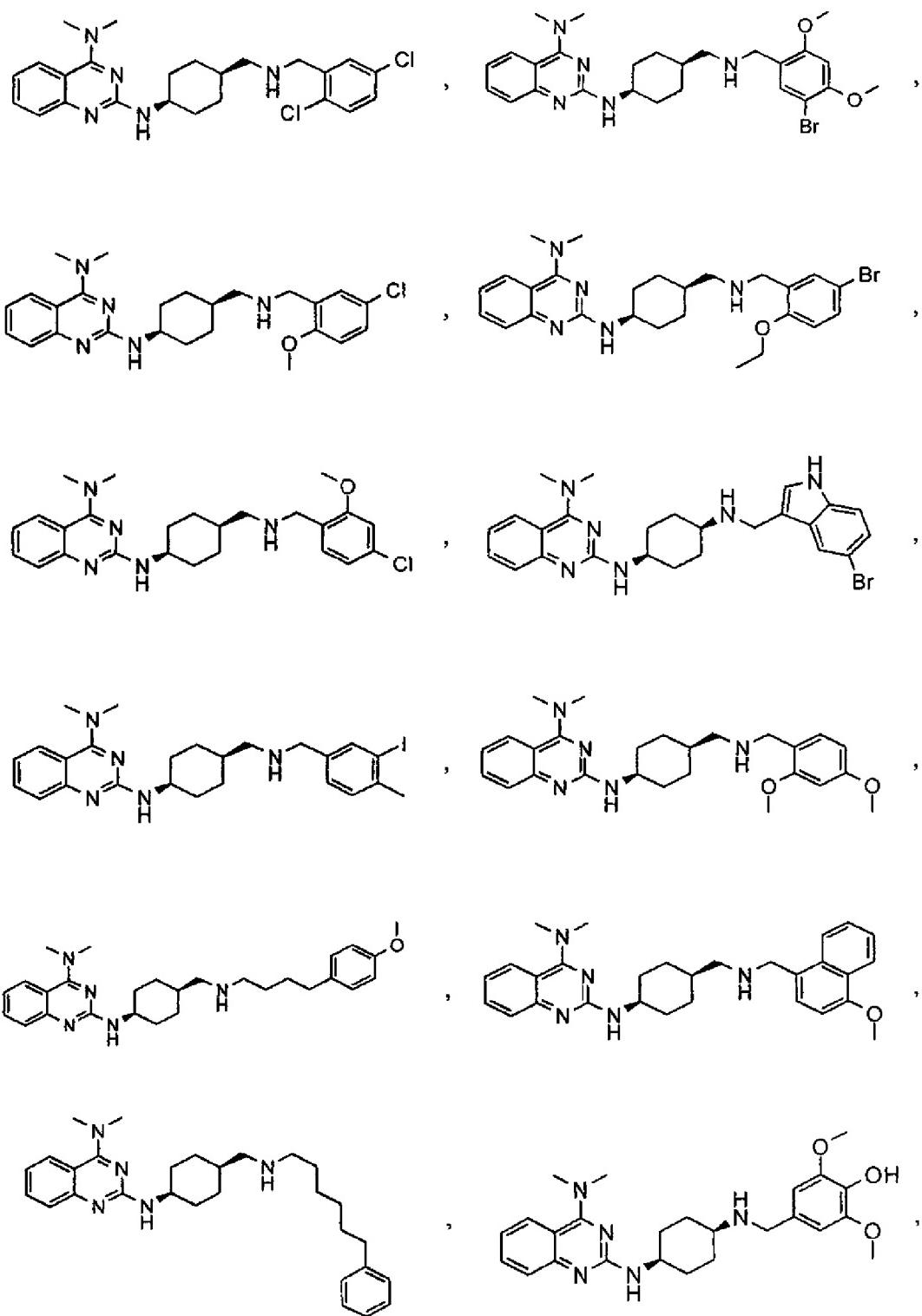
【化47】



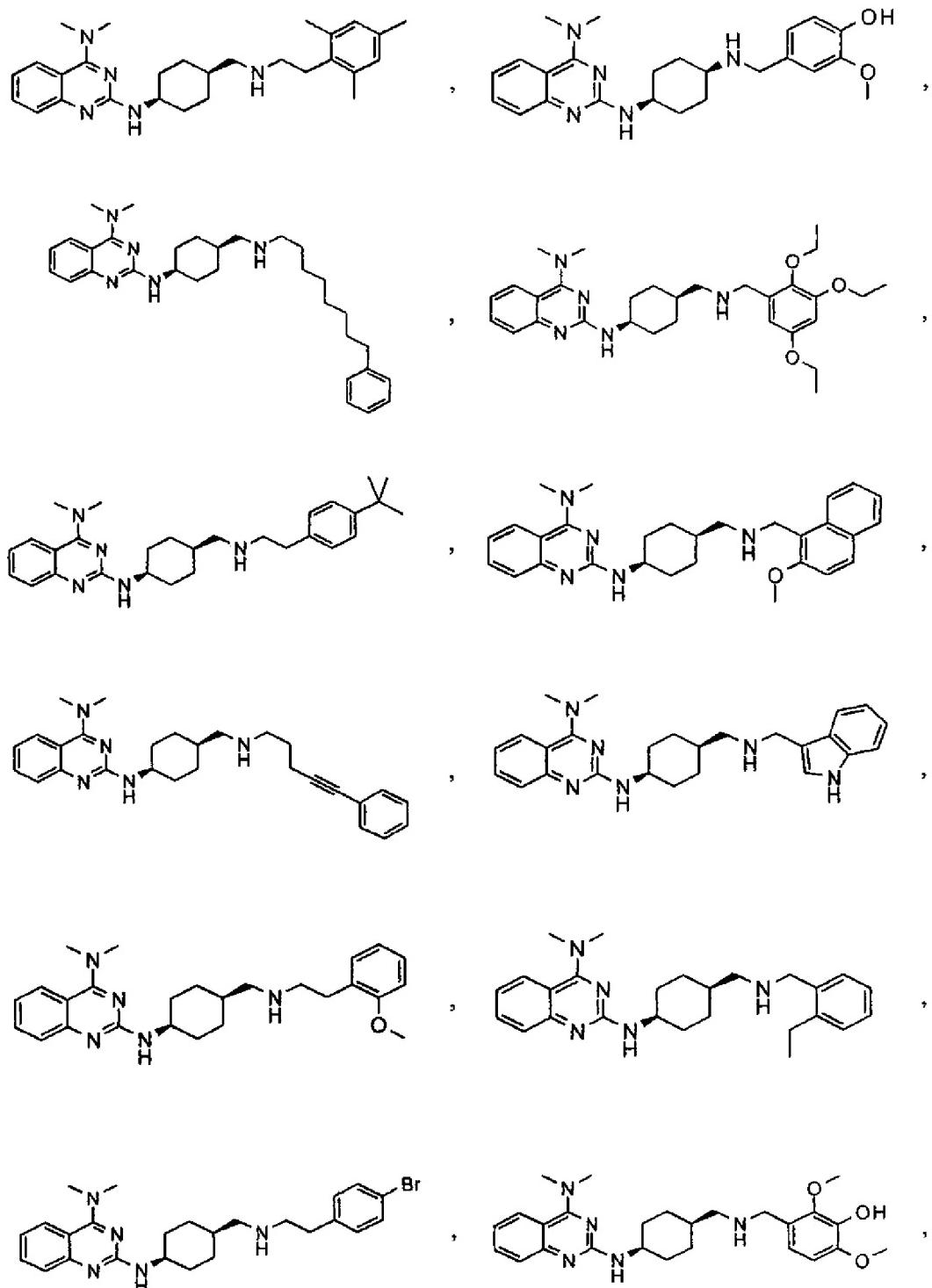
【化48】



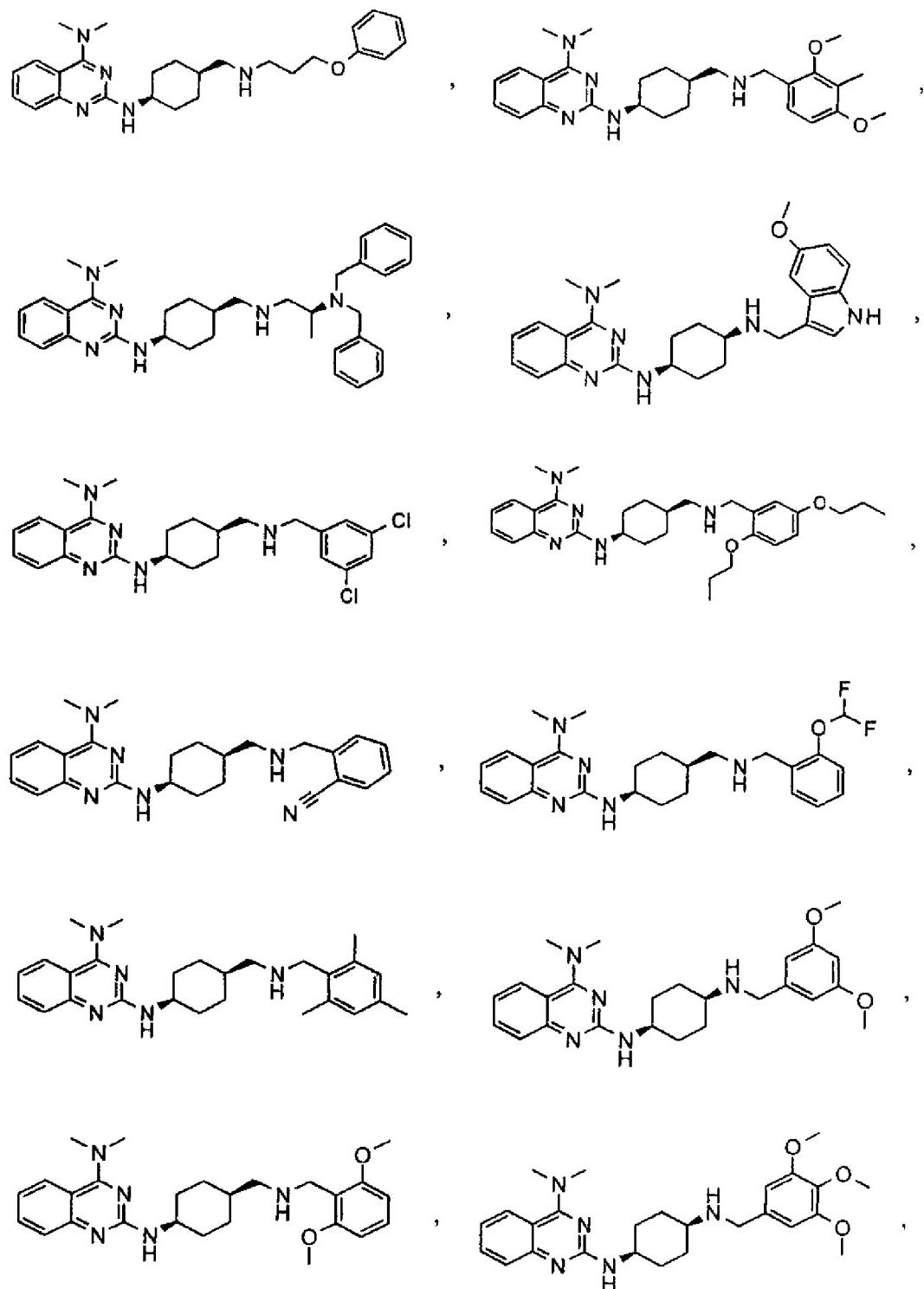
【化49】



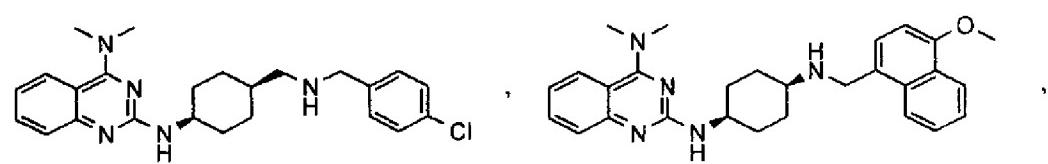
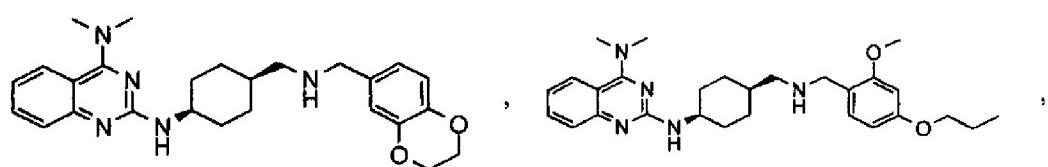
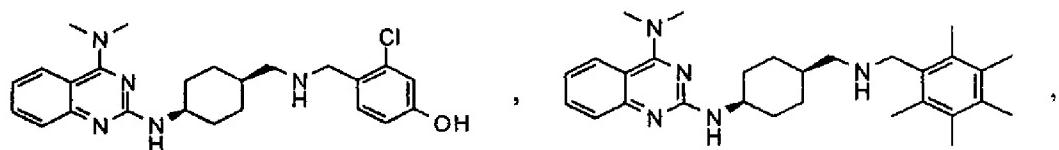
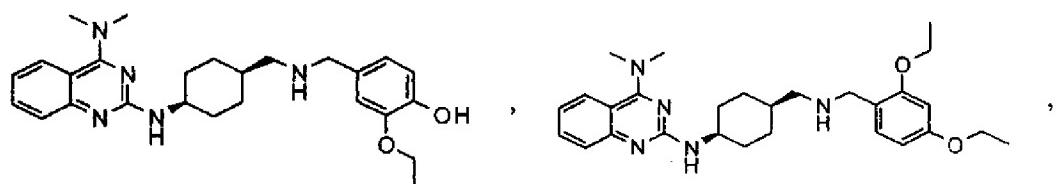
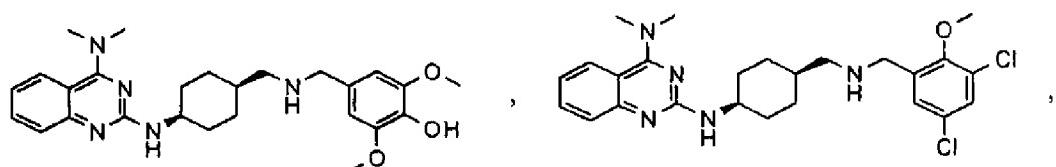
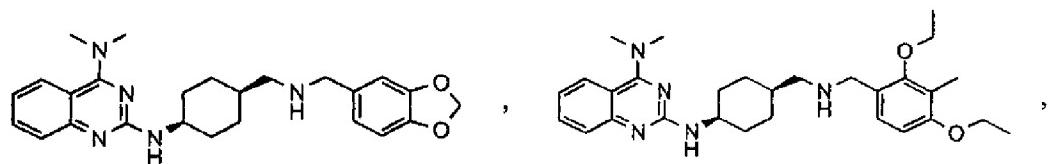
【化50】



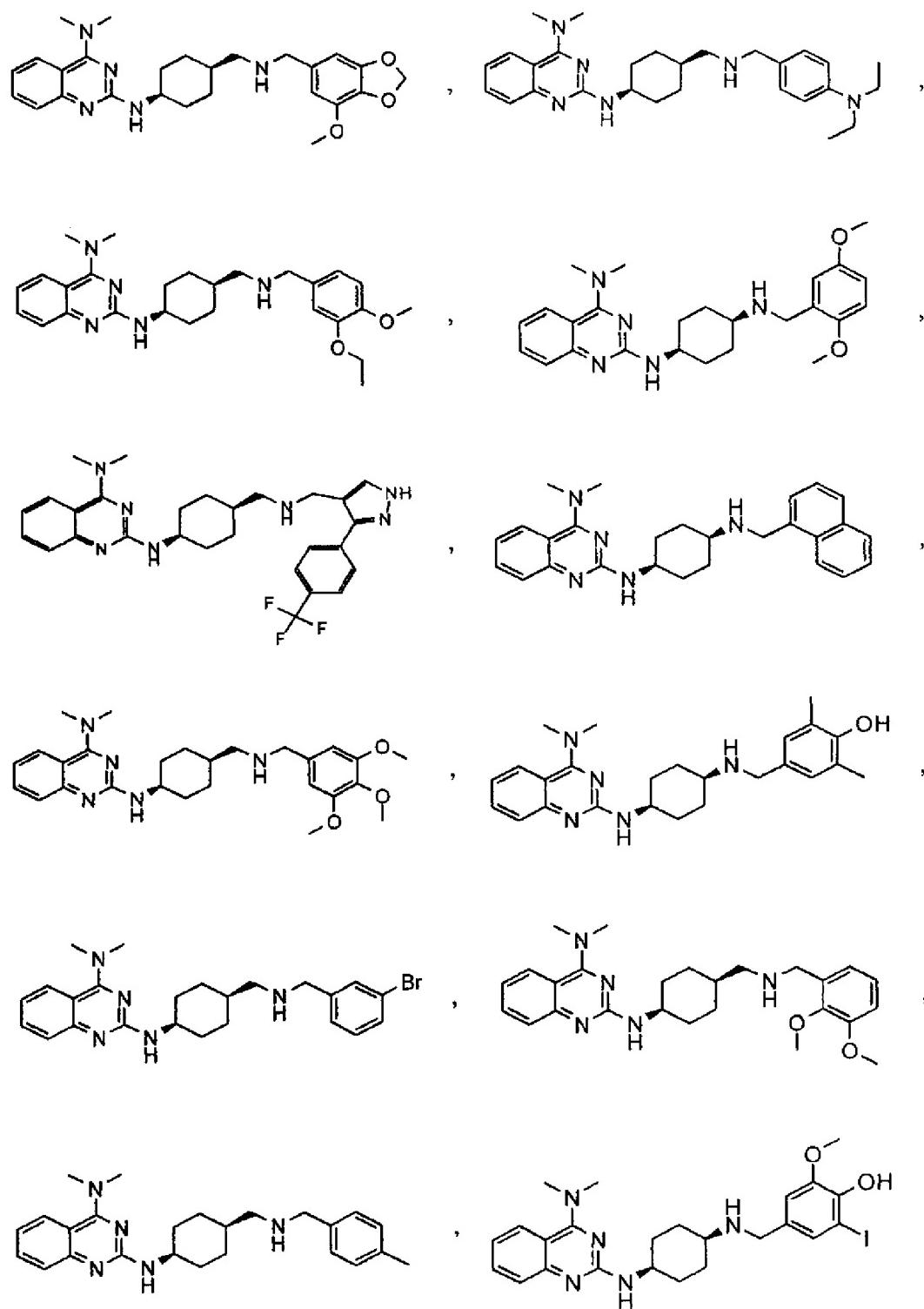
【化51】



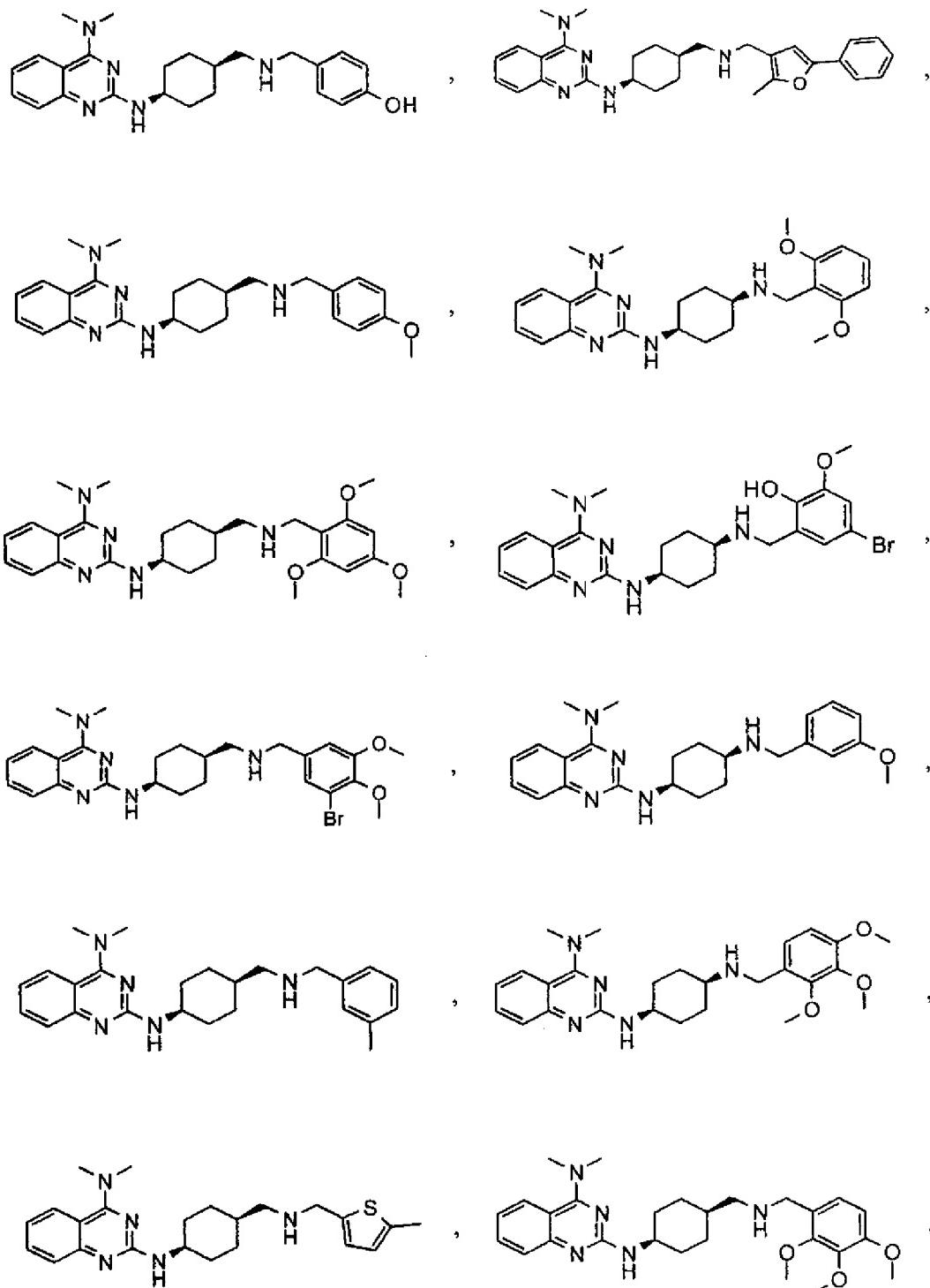
【化52】



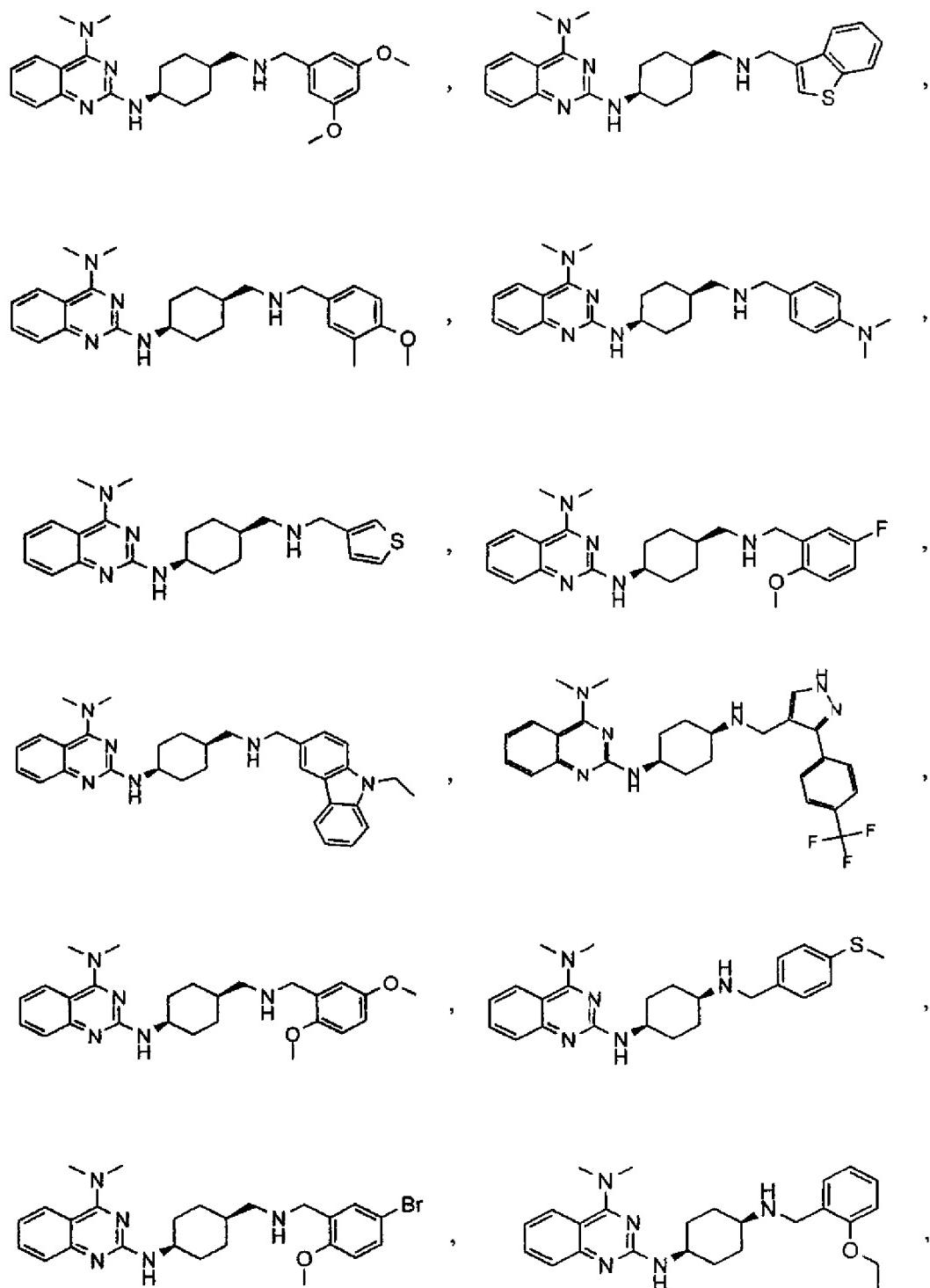
【化53】



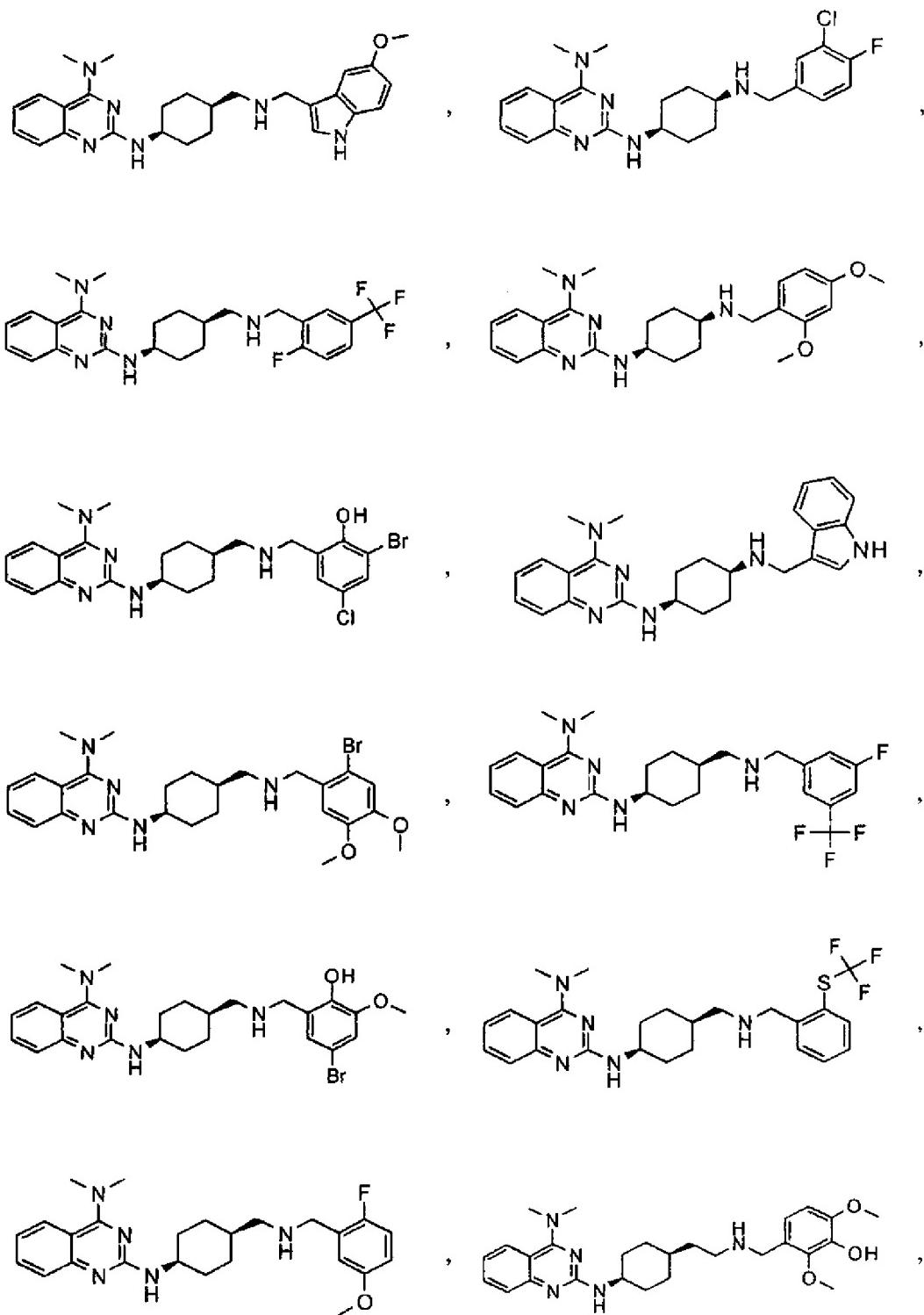
【化54】



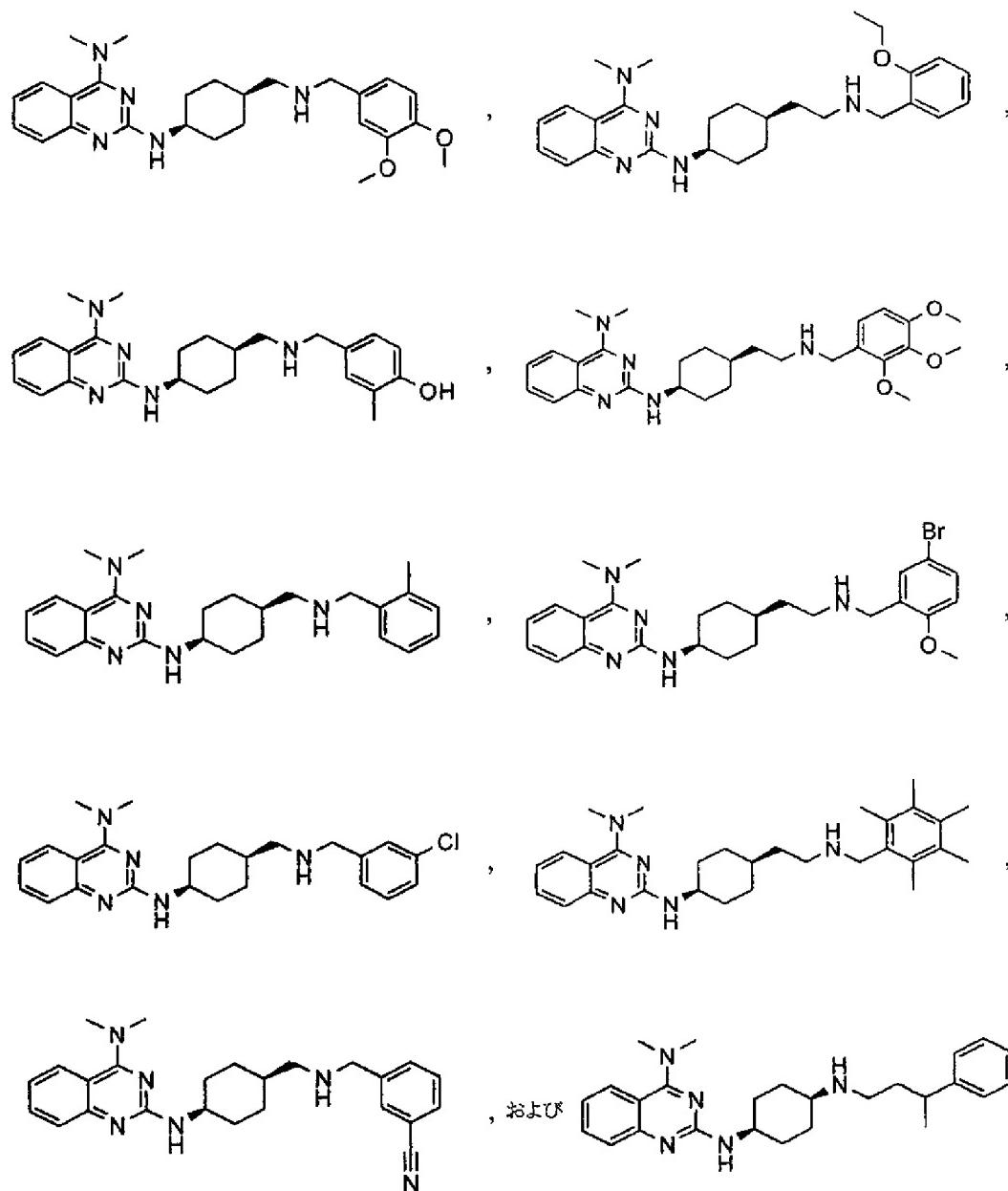
【化55】



【化56】



【化57】



からなる群から選択された式Iの請求項1~2に記載の化合物、または場合によりその塩。

【請求項14】

Qは、式I Iであり、

R_1 は、

(i) $C_1 \sim C_{16}$ アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_{16}$ アルキル、

・ハロゲン、

・カルボシクリル、

・炭素環式アリール、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・ハロゲン、

・・ニトロ、

・・ $C_1 \sim C_3$ アルキル、

・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、

・・C₁～C₃アルコキシ、

・・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシ、

(i i) C₂～C₃アルケニル、

炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃アルケニル、

(i i i) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・ハロゲン、

・シアノ、

・ニトロ、

・C₁～C₅アルキル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₅アルキル、

・・ハロゲン、

・・オキソ、

・C₂～C₃アルケニル、

・C₁～C₄アルコキシ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルコキシ、

・・ハロゲン、

・・ヘテロシクリル、

・・ハロゲン化ヘテロシクリル、

・炭素環式アリールオキシ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、

・・ハロゲン、

・・ニトロ、

・・ヘテロシクリルオキシ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルオキシ、

・・ハロゲン、

・・C₁～C₃アルキル、

・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、

・C₁～C₃アルコキシカルボニル、

・モノーまたはジーC₁～C₄アルキルアミノ、

・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、

・炭素環式アリールジアゾ、

・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノで置換された炭素環式アリールジアゾ、

・C₁～C₃アルキルスルホニル、

・炭素環式アリール、

(i v) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

・ハロゲン、

・C₁～C₃アルキル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキル、

・・ハロゲン、

・・オキソ、

・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・・ヘテロシクリル、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

・・・ハロゲン、

・・・C₁～C₃アルキル、

・・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、

- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

・・ハロゲン、

・・C₁～C₃アルキル、

・・ハロゲン化C₁～C₃アルキルを表し、

Yは、-S(O)₂-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ビフェニル、またはナフチルであり、

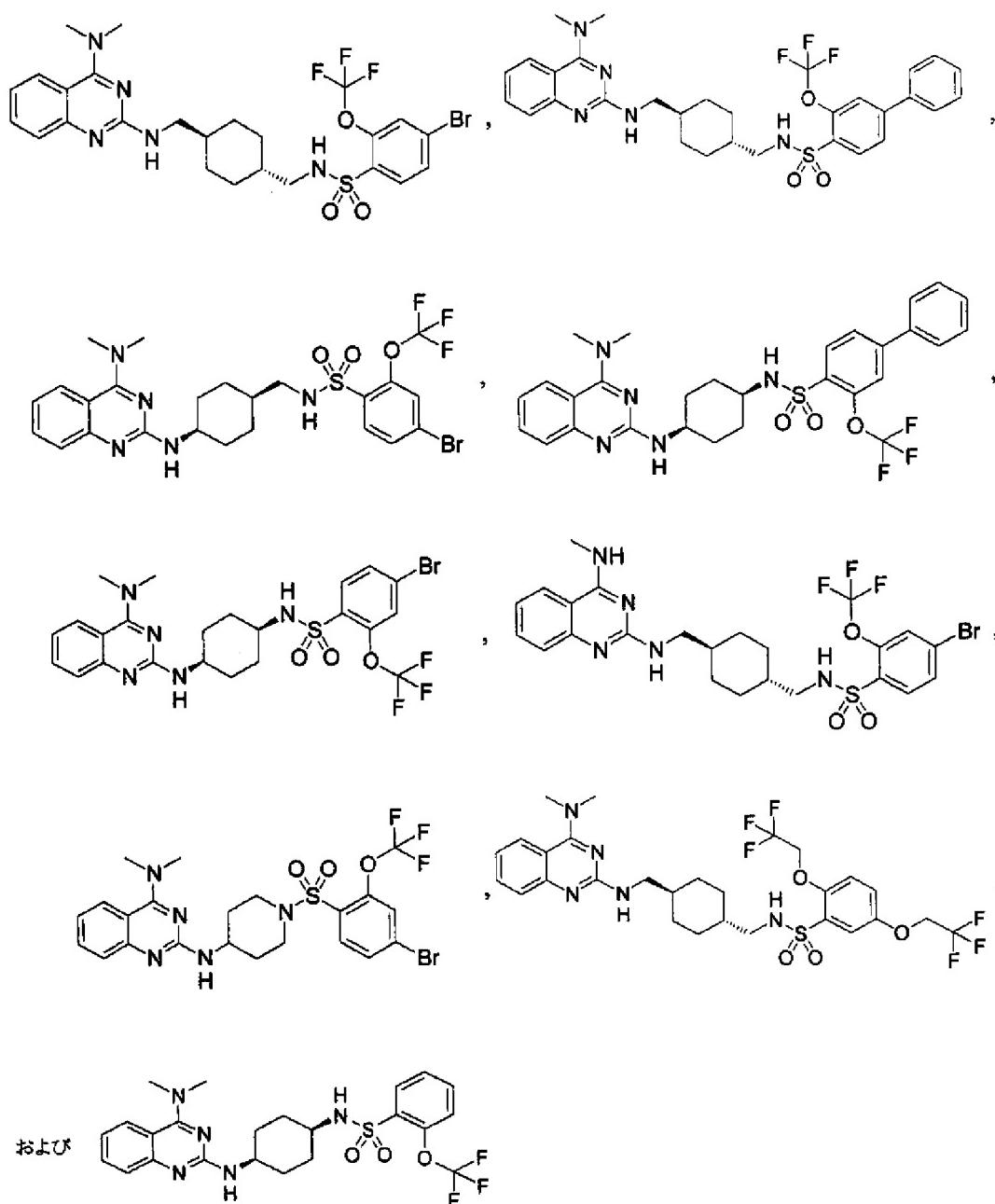
カルボシクリルは、7, 7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプチルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ソキノリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1H-ピロリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリル、チアゾリル、またはチエニルであり。

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項15】

【化58】



からなる群から選択された式Iの請求項14に記載の化合物、または場合によりその塩。

【請求項16】

Qは、式IIであり、
 R_1 は、H、 $-CO_2^{\pm}Bu$ 、または $-CO_2Bn$ (Bn はベンジル基である) から選択され、

R_2 は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式XX~XXIから選択され、

Yは、単結合である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項17】

SLC-1をMCH受容体アンタゴニストと接触させるステップを含む、Gタンパク質受容体、SLC-1を調節する方法。

【請求項18】

S L C - 1 を請求項 1 から 16 までの化合物と接触させるステップを含む、G タンパク質受容体、S L C - 1 を調節する方法。

【請求項19】

哺乳動物の肥満、肥満関連疾患、不安、または抑うつを予防または治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に治療有効量の請求項 1 から 16 までのいずれかの組成をもつ化合物を投与することを含む方法。

【請求項20】

薬剤として許容できる担体および請求項 1 から 16 までのいずれかの組成をもつ治療有効量の化合物を含む薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、M C H受容体のアンタゴニストとして作用する化合物および薬剤組成物中のこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

環状ペプチドであるメラニン凝集ホルモン (M C H) は、オーファンG-タンパク質共役型受容体 S L C - 1 の内在性リガンドとして同定されている。例えば、Shimomura et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 261巻、622-26頁(1999)参照。研究により、M C H は、食性などの数多くの行動反応を変化させる神経伝達物質／ニューロモジュレーターとして作用することが確認されている。例えば、ラットにM C Hを注入すると、ラットによるエサの消費が高まることが報告されている。報告では、M C Hを欠く遺伝子的に改変されたマウスは、低体重および代謝増進を示すことが指摘されている。Saito et al., TEM 、11巻、299頁(2000年)参照。このように、文献には、S C L - 1 発現細胞と相互作用するM C Hアンタゴニストを見ることは、肥満治療の伸展に役立つであろうということが提案されている。Shimomura et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 261巻、622-26頁(1999年)参照。

【0003】

G タンパク質共役型受容体 (G P C R) はそれぞれ、共通の構造モティーフを共有している。これらの受容体は全て、そのそれぞれが膜を貫通する 7 個の α -ヘリックスを形成する 22 から 24 個の疎水性アミノ酸からなる 7 つの配列を有する。第 4 および第 5 の膜貫通ヘリックスは、比較的大きなループを形成するアミノ酸のストランドにより、膜の細胞外側で結合する。主に親水性アミノ酸からなる別の、より大きなループは、第 5 および第 6 の膜貫通ヘリックスを、膜の細胞内側で重結する。受容体のカルボキシ末端は、細胞内に位置し、アミノ末端は、細胞外空間に位置している。第 5 および第 6 のヘリックスと結合しているループ、さらにカルボキシ末端が、G タンパク質と相互作用すると考えられる。現在、この受容体と相互作用しうると同定されている G タンパク質は、G q 、G s 、G i および G o である。

【0004】

生理学的条件下では、G P C R は、細胞膜中で、2 つの異なる状態または立体配座が平衡した状態で存在する：「不活性」状態および「活性」状態。不活性状態の受容体は、細胞内情報伝達系にリンクすることができず、生体応答をもたらすことはない。受容体の立体配座が活性状態に変わると、情報伝達系へのリンクが可能となり、生体応答が生じる。

【0005】

内在リガンドまたは外来アゴニストリガンドにより、受容体は活性状態で安定化される。受容体のアミノ酸配列を変更することを含む（ただし、これだけに限らない）最近の発見は、活性状態の立体配座を安定化するために、リガンドとは別のメカニズムを提供している。これらのアプローチは、受容体に結合するリガンドの効果を模することにより、受容体を活性状態に効果的に安定化する。このようなリガンド非依存性アプローチによる

安定化は、「構成性受容体活性化 (constitutive receptor activation)」と称されている。対照的に、アンタゴニストは競合的に、アゴニストと同じ部位で受容体に結合しうるが、受容体の活性型により開始される細胞内応答を活性化せず、したがって、アゴニストによる細胞内応答を阻害する。

【0006】

一定の2-アミノキナゾリン誘導体は、NPYアンタゴニストであると報告されており、これらは、NPY受容体Y5亜型が関連する異常および疾患を治療する際に有効であると言われている。PCT特許出願97/20823号参照。キナゾリン誘導体は、抗腫瘍活性を増強することにより、使用することができることも判明している。PCT特許出願92/07844号。

【0007】

最近になって、ヒトの肥満に関する我々の現在の知識は、劇的に進歩している。以前は、肥満は、魅力的な食品が提供された際に不適切に摂取したことに対する造反挙動 (oppositional behavior) とみなされていた。肥満に関する動物モデル、ヒトおよび動物での生化学的变化ならびにヒト肥満に対する寛容性をもたらす心理-社会的および文化的因子の複雑な相互作用の研究により、ヒトでのこの疾患は、多面的で、生体系に深く根付いていることが示されている。したがって、肥満が多様な原因を有し、様々なタイプの肥満が存在することはほぼ確実である。MCHR1アンタゴニストは、げっ歯類において強力で持続的な抗肥満効果を有するだけでなく、意外にも、抗うつおよび抗不安特性も有する (Borowsky et al., Nature Medicine, 8巻、825-830頁、2002年)。MCHR1アンタゴニストは、げっ歯類モデルでの社会性行動試験、強制水泳試験および超音波発声などにおいて、抗うつおよび抗不安活性を示すことが報告されている。これらの発見は、MCHR1アンタゴニストは、多面的な原因を伴う肥満患者を治療するために使用することができる事を示している。さらに、肥満を伴う患者だけでなく、うつ病および不安を伴う患者を治療するために使用することができる。MCHR1アンタゴニストは、これらの利点により、NPY自体が抗不安類似の効果を有するので不安惹起様の活性が予想され得るNPY受容体アンタゴニストとは区別される。

【0008】

肥満は、慢性疾患とみなすこともでき、長期治療の可能性は、ますます注目を集めている考え方である。これに関連して、MCHの枯渇は、摂食低下、さらに痩せをもたらすことは、注目に値する (Shimada et al., Nature, 396巻、670-674頁、1998年)。これとは逆に、NPY (Erickson et al., Nature, 381巻、415-418頁、1996年)、さらにY1 (Pedrazzini et al., Nature Medicine, 4巻、722-726頁、1998年) およびY5受容体 (Marsh et al., Nature Medicine, 4巻、718-721頁、1998年) を失活させたマウスは安定な体重を維持しあるいはむしろ肥満となった。前記の報告を考慮すると、MCHR1アンタゴニストは、肥満患者の長期治療において、Y1またはY5受容体アンタゴニストよりも魅力的である。

【0009】

小児および青年の多くの人が、体重過多である。体重過多の子供の全てが、必ずしも体重過多の成人になるわけではないが、小児期での肥満の発生の増加は、成人での肥満の増加に反映されているようである。我々の成人人口での肥満の高い有病数および、将来の国民がさらに肥満する可能性により、この疾患での健康関連性の再検討が必要とされている。Health Implications of Obesity. NIH Consens. Statement Online 1985年2月11-13日;5(9)巻:1-7頁参照。

【0010】

「臨床的肥満」は、脂肪なし体重に対する過剰な体脂肪の尺度であり、理想的な体重を20%以上上回る体重と定義されている。最近の推定では、米国の成人の2人に1人が、臨床的に肥満であり、過去10年間で25%以上増加していることが示されている。Flegal M.D. et al., 22 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 39巻、(1998年)。特に、臨床的肥満は、数多くの合併症、即ち高血圧およびII型糖尿病を伴い、これらは、次に、冠

状動脈疾患、発作、糖尿病の末期合併症および早期死亡の原因となりうるので、体重過多の状態も臨床的肥満も世界的に、主な健康的関心事である。（例えば、Nishina P.M. et al., 43 Metab. 554頁、(1994年)）。

【0011】

肥満のベースとなっている原因学的機構には、さらなる説明が必要だが、このようなメカニズムの最終的な効果により、エネルギー摂取と消費との不均衡がもたらされる。遺伝的および環境的ファクターの両方が、肥満の病因に含まれると考えられる。これらには、過剰なカロリー摂取、身体活動の低下ならびに代謝および内分泌異常が含まれる。

【0012】

体重過多の状態および臨床的肥満を薬剤により治療することは、その状態自体に関して重要なだけではなく、例えば、臨床的肥満に伴う他の疾患を予防する可能性、さらに、体重過多か、臨床的に肥満していて、体重の著しい低下を経験する人に往々にして随伴する「自分」に対するポジティブな感情を強めることにおいても、重要である。前記の検討から、このような疾患の治療を助ける化合物は有用で、研究および臨床薬剤の進展をもたらすことは明らかである。本発明は、これらを、さらに他の重要な目的を対象とする。

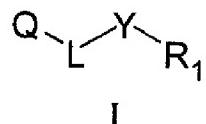
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

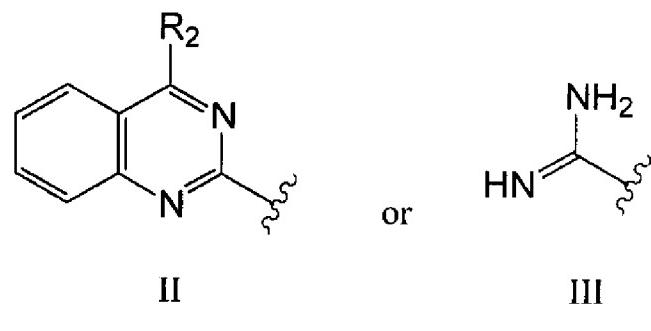
【0013】

一態様では、本発明は、式 I の化合物またはその薬剤として許容される塩またはそのプロドラッグに関する。

【化1】



【化2】



であり、

R₁ は、

【0014】

- (i) C₁ ~ C₁₆ アルキル、
下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₁₆ アルキル、
・ハロゲン、
・ヒドロキシ、
・オキソ、
・C₁ ~ C₃ アルコキシ、
・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₃ アルコキシ、

- ・・炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
- ・カルボシクリルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリール、
- ・・C₁～C₄ アルキル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
- ・・・オキソ、
- ・・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・ヘテロシクリルオキシ、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシカルボニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・・シアノ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・C₁～C₃ アルキル、

【0015】

- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・C₁～C₄ アルコキシカルボニルアミノ、
- ・・ヘテロシクリルカルボニルアミノ、
- ・・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・・ニトロ、

- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
- ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・C₁～C₃ アルコキシ、

【0016】

- ・炭素環式アリールチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₃～C₆ シクロアルキル、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
- ・C₃～C₆ シクロアルケニル、
- ・カルボシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・C₂～C₃ アルケニル、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、
- ・・C₁～C₃ アルキルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、

【0017】

- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₄ アルキル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・ヒドロキシ、
- ・・・オキソ、
- ・・・炭素環式アリール、
- ・・・ヘテロシクリル、
- ・・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式ア

リールアミノ、
 ····ハロゲン、
 ····ニトロ、
 ····C₁～C₃アルキル、
 ····C₁～C₃アルコキシ、
 ····ハロゲン化C₁～C₃アルコキシ、
 ··C₁～C₄アルコキシ、
 ··下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルコキシ、
 ····ハロゲン、
 ····炭素環式アリール、
 ··炭素環式アリールオキシ、
 ··C₁～C₃アルコキシカルボニル、
 ··C₁～C₃アルキルカルボニルオキシ、
 ··モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
 ··モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 ··ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 ··モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 ··下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 ····ハロゲン、
 ····ニトロ、
 ····C₁～C₃アルキル、
 ····C₁～C₃アルコキシ、
 ····ハロゲン化C₁～C₃アルコキシ、
 ··メルカプト、
 ··C₁～C₃アルキルチオ、
 ··ハロゲン化C₁～C₃アルキルチオ、
 ··C₁～C₃アルキルスルホニル、
 ··C₃～C₆シクロアルキル、
 ··炭素環式アリール、
 ··ヘテロシクリル、
 ··ヘテロシクリル、
 ··下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 ··ヒドロキシ、
 ··C₁～C₃アルキル、
 ··炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキル、
 ··C₁～C₃アルコキシ、
 ··炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、
 ··炭素環式アリール、
 ··ハロゲン化炭素環式アリール、

【0018】

(i i) C₂～C₈アルケニル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₈アルケニル、
 ··ハロゲン、
 ··オキソ、
 ··C₁～C₃アルコキシ、
 ··炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、
 ··炭素環式アリール、
 ··下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 ····ハロゲン、

- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、

【0019】

(i i i) C₂～C₄ アルキニル、
炭素環式アリールで置換されたC₂～C₄ アルキニル、

【0020】

(i v) C₃～C₆ シクロアルキル、
下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
・C₁～C₃ アルキル、
・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキル、
・・ヒドロキシ、
・・オキソ、
・・炭素環式アリール、
・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
・炭素環式アリール、
(v) C₃～C₆ シクロアルケニル、
C₁～C₃ アルキルで置換されたC₃～C₆ シクロアルケニル、

(v i) カルボシクリル、
下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、

- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、

【0021】

(v i i) 炭素環式アリール、
下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
・ハロゲン、
・ヒドロキシ、
・シアノ、
・ニトロ、
・C₁～C₉ アルキル、
・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルキル、
・・ハロゲン、
・・ヒドロキシ、
・・オキソ、
・・C₁～C₃ アルコキシ、
・・炭素環式アリールオキシ、
・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ-N-オキシ、
・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、

- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・カルボシクリルイミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたカルボシクリルイミノ、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・C₁～C₃アルキル、
- ・・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃アルキルで置換されたヘテロシクリル、

【0022】

- ・C₂～C₃アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃アルケニル、
- ・C₁～C₉アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉アルコキシ、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・カルボキシ、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・ヘテロシクリル、
- ・・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・・・ハロゲン、
- ・・・・C₁～C₃アルキル、
- ・・・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・・C₂～C₃アルケニルオキシ、
- ・・C₁～C₃アルキルカルボニルオキシ、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₄アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₄アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、

【0023】

- ・ヘテロシクリルオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・・炭素環式アリールで置換されたS(O)₂O、

- ・カルボキシ、
 - ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノカルボニル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノカルボニル
 - 、
 - ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 - ・C₁～C₃アルキルで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル
 - 、
 - ・アミノ、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₄アルキルアミノ、
 - ・シアノで置換されたモノーまたはジーC₁～C₄アルキルアミノ、
 - ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・C₁～C₃アルキニルカルボニルアミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキニルカルボニルアミノ、
 - ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・C₁～C₃アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
 - ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
 - ・炭素環式アリールジアゾ、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノで置換された炭素環式アリールジアゾ、
 - ・C₁～C₃アルキルチオ、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃アルキルチオ、
 - ・炭素環式アリールチオ、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・ハロゲン、
 - ・シアノ、
 - ・C₁～C₃アルキル、
 - ・ヘテロシクリルチオ、
 - ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノスルホニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・C₁～C₇アルキル、
 - ・ハロゲン化C₁～C₇アルキル、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・C₁～C₃アルキル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- 【0024】
- (v i i i) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・シアノ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

・・ハロゲン、
・・ヒドロキシ、
・・オキソ、
・・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、
・・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
・・C₁～C₃ アルキルチオ、
・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
・・炭素環式アリール、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
・・・ハロゲン、
・・・ニトロ、
・・・ヘテロシクリル、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
・・・ハロゲン、
・・・C₁～C₃ アルキル、
・・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
・・C₁～C₃ アルコキシ、
・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
・・炭素環式アリールオキシ、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
・・ハロゲン、
・・C₁～C₃ アルキル、
・・モノーまたはジ-C₁～C₃ アルキルアミノ、
・・C₁～C₄ アルキルカルボニルアミノ、
・・C₁～C₃ アルキルチオ、
・・C₂～C₃ アルケニルチオ、
・・炭素環式アリールチオ、
・・ハロゲン化炭素環式アリールチオ、
・・C₁～C₃ アルコキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
・・ヘテロシクリルチオ、
・・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリルチオ、
・・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
・・炭素環式アリールスルホニル、
・・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
・・C₁～C₄ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
・・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
・・炭素環式アリール、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
・・ハロゲン、
・・ニトロ、
・・C₁～C₃ アルキル、
・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
・・C₁～C₃ アルコキシ、
・・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
・・ヘテロシクリル、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
・・ハロゲン、

・・C₁～C₃アルキル、
 ・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
 ・・C₁～C₃アルコキシ、
 ・・C₁～C₃アルコキシカルボニルを表し、

【0025】

R₂は、-NHNH₂、-NHNHBoc、-N(R_{2a})(R_{2b})、モルホリノ、4-アセチルピペラジル、または4-フェニルピペラジルであり、

ここで、R_{2a}は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

R_{2b}は、C₁～C₄アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・アミノ、
- ・-NHBoc、
- ・C₃～C₆シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

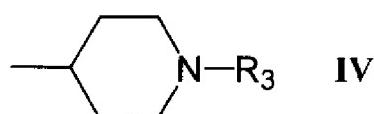
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・-SO₂NH₂、
- ・ヘテロシクリル、

C₃～C₆シクロアルキル、炭素環式アリール、下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、

または式IVの基であり、

【化3】



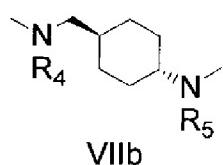
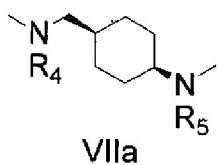
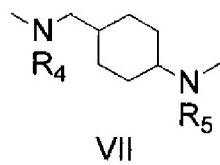
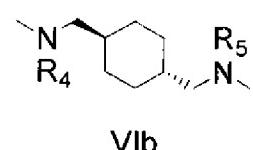
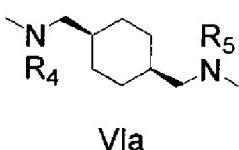
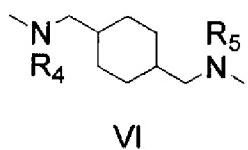
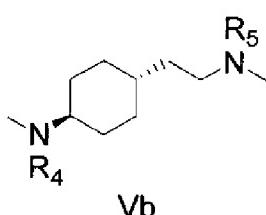
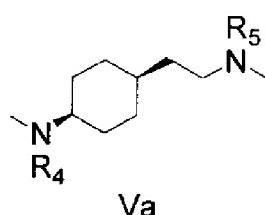
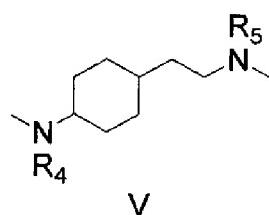
【0026】

ここで、Bocはカルバミン酸tert-ブチルエステルであり、R₃はC₁～C₃アルキルまたは下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキルであり、

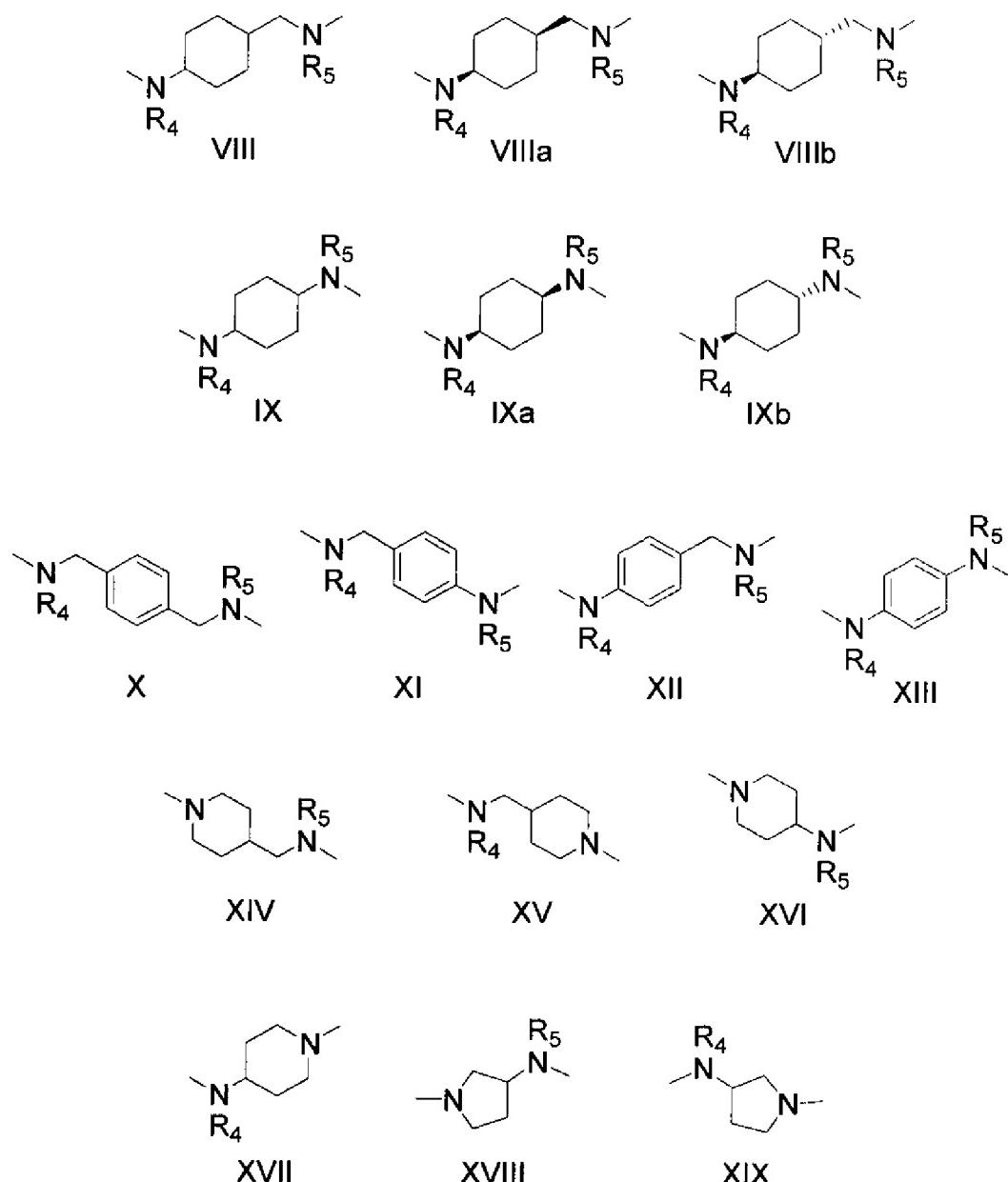
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリール、

Lは、式V～XIXから選択され、

【化4】



【化5】



【0027】

ここで、R₄は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、
R₅は、H、C₁～C₃アルキル、または置換炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルであり、

Yは、-S(O)₂-、-C(O)-、または-(CH₂)_mであり、
mは、0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、ビフェニル、またはフェナントリルであり、

カルボシクリルは、1,0, 1,1-ジヒドロ-5-オキソ-ジベンゾ[a, d]シクロヘプチル、1-オキソ-インダニル、7, 7-ジメチル-2-オキソ-ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、9H-フルオレニル、9-オキソ-フルオレニル、アセナフチル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、インダニル、インデニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

【0028】

ヘテロシクリルは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ソキノリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 3-ジオキソ-1-ソインドリル、1, 3-ジオキソラニル、1H-インドリル、1H-ビロロ[2, 3-c]ピリジル、1H-ビロリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフランイル、2, 2', 5', 2"-ター-チオフェニル、2, 2'-ビチオフェニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1-ソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-ベンゾピラニル、2-オキソ-ピロリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、4H-ベンゾ[1, 3]ジオキシニル、4H-ベンゾピラニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-フタラジニル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9, 10, 10-トリオキソ-チオキサンテニル、9H-カルバゾリル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、シンノリル、フリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキサゾリル、オキソラニル、ピペラジル、ピペリジル、ピラゾロ[5, 1-b]チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、テトラヒドロ-チエニル、またはベンゾフランイルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。

【0029】

本発明の好ましい化合物は、

Qは、式I-Iであり、

R₁は、

【0030】

(i) C₁~C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁~C₁₀アルキル、

- ・ハロゲン、
- ・オキソ、
- ・C₁~C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁~C₃アルコキシ、
- ・C₁~C₃アルキルカルボニルオキシ、
- ・カルボシクリルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁~C₄アルキル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁~C₄アルキル、
- ・・・オキソ、
- ・・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・ヘテロシクリルオキシ、
- ・C₁~C₃アルキルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
- ・C₁~C₃アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁~C₃アルコキシカルボニル、
- ・モノ-またはジ-C₁~C₃アルキルアミノカルボニル、

- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・ヒドロキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₄アルコキシカルボニルアミノ、
- ・・ヘテロシクリルカルボニルアミノ、
- ・・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
- ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・C₁～C₃アルコキシ、

【0031】

- ・炭素環式アリールチオ、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・C₁～C₃アルキル、
 - ・・炭素環式アリールスルホニル、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
 - ・・ヘテロシクリルチオ、
 - ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルチオ、
 - ・・ニトロ、
 - ・・C₁～C₃アルキル、
 - ・・C₃～C₆シクロアルキル、
 - ・・C₁～C₃アルキルで置換されたC₃～C₆シクロアルキル、
 - ・・C₃～C₆シクロアルケニル、
 - ・・カルボシクリル、
 - ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・C₁～C₃アルキル、
 - ・・C₁～C₃アルコキシ、
 - ・・C₂～C₃アルケニル、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃アルケニル、
 - ・・C₁～C₃アルキルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃アルケニル、
- 【0032】
- ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・ハロゲン、
・・ヒドロキシ、
・・ニトロ、
・・C₁～C₄ アルキル、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
・・・オキソ、
・・・炭素環式アリール、
・・・ヘテロシクリル、
・・C₁～C₄ アルコキシ、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルコキシ、
・・・ハロゲン、
・・・炭素環式アリール、
・・炭素環式アリールオキシ、
・・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
・・・ハロゲン、
・・・ニトロ、
・・・C₁～C₃ アルキル、
・・・C₁～C₃ アルコキシ、
・・・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
・・メルカプト、
・・C₁～C₃ アルキルチオ、
・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキルチオ、
・・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
・・C₃～C₆ シクロアルキル、
・・炭素環式アリール、
・・ヘテロシクリル、
・・ヘテロシクリル、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
・・ヒドロキシ、
・・C₁～C₃ アルキル、
・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキル、
・・C₁～C₃ アルコキシ、
・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
・・炭素環式アリール、
・・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0033】

(i i) C₂～C₆ アルケニル、
下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₆ アルケニル、
・・オキソ、
・・炭素環式アリール、
・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
・・・ハロゲン、
・・ニトロ、
・・C₁～C₃ アルキル、
・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、

- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- (i i i) C₃～C₆ シクロアルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、

- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキル、
- ・・オキソ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリール、
- (i v) カルボシクリル、

ニトロで置換されたカルボシクリル、

【0034】

(v) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₉ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・オキソ、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・・カルボシクリルイミノ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたカルボシクリルイミノ、
- ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・C₁～C₃ アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・炭素環式アリール、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・・・ハロゲン、
- ・・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、

【0035】

- ・C₁～C₇ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₇ アルコキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・炭素環式アリール、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、

- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノカルボニル
- 、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・C₁～C₃アルキルで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル
- 、
- ・アミノ、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・C₁～C₃アルキニルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキニルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・C₁～C₃アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・ハロゲン化C₁～C₃アルキルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・C₁～C₇アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₇アルキル、

【0036】

- ・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・・C₁～C₃アルキル、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - (v i) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・オキソ、
 - ・・C₁～C₃アルキルチオ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、

【0037】

- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・C₁～C₃アルケニルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・ハロゲン化C₁～C₃アルキルを表し、

【0038】

R₂は、-NHNH₂、-NHNHBoc、-N(R_{2a})(R_{2b})、モルホリノ、4-アセチルピペラジル、または4-フェニルピペラジルであり、

ここで、R_{2a}は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

R_{2b}は、C₁～C₄アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・アミノ、
- ・-NHBoc、
- ・C₃～C₆シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・-SO₂NH₂、
- ・ヘテロシクリル、

【0039】

C₃～C₆シクロアルキル、炭素環式アリール、下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、

または式IVの基、

ここで、Bocは、カルバミン酸tert-ブチルエステルであり、R₃は、C₁～C₃アルキルまたは下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキル、

- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリール、

Lは、式V～X I Xから選択され、

ここで、R₄は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

R₅は、H、C₁～C₃アルキル、または置換炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルであり、

Yは、-C(O)-であり、

【0040】

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、10, 11-ジヒドロ-5-オキソ-1-ベンゾ[a, d]シクロヘプチル、1-オキソ-1-インダニル、9H-フルオレニル、9-オキソ-フルオレニル、アセナフチル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、インダニル、インデニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、1, 3-ジオキソ-1-ソインドリル、1H-インドリル、1H-ピロリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-ベンゾピラニル、2-オキソ-ピロリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ソインドリル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-フタラジニル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9, 10, 10-トリオキソ-チオキサンテニル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、シンノリル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキサゾリル、オキソラニル、ビペリジル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、テトラヒドロ-チエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0041】

本発明の他の好ましい化合物は、

Qは、式IIであり、

R₁は、

【0042】

(i) C₁～C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

・オキソ、

・ジープロビルアミノカルボニル、

・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、

・メチルカルボニルオキシ、

・炭素環式アリールオキシ、

・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、

・ニトロで置換された炭素環式アリールオキシ、

・メチルで置換されたヘテロシクリルオキシ、

・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、

・tert-ブトキシカルボニルアミノ、

・炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・C₁～C₂アルキルチオ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂アルキルチオ、

・・ハロゲン化炭素環式アリール、

・・メトキシで置換された炭素環式アリール、

- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ニトロで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・C₅～C₆ シクロアルキル、
- ・C₅～C₆ シクロアルケニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・・ハロゲン、
- ・・メチル、
- ・・メトキシ、
- ・・メチルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたエテニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₄ アルキル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
- ・・・オキソ、
- ・・・炭素環式アリール、
- ・・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₄ アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₄ アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄ アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン化モノ-炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₂ アルキル、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂ アルキル、
- ・・メトキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0043】

(i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₃ アルケニル、

- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、

(i i i) C₃～C₆ シクロアルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、

- ・オキソで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリール、

【0044】

(i v) カルボシクリル、

(v) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、

- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₉アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉アルキル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・オキソ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・メチルで置換された炭素環式アリール、
 - ・・炭素環式アリールオキシ、
 - ・C₁～C₇アルコキシ、
 - ・ハロゲン化C₁～C₇アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₇アルコキシ、
 - ・メチルカルボニルオキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・メトキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・アミノ、
 - ・ジーメチルアミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたプロパルギニルカルボニルアミノ、
 - ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・ハロゲン化メトキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
 - ・ハロゲン化メチルチオ、
 - ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・ジープロピルアミノスルホニル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーエチルアミノカルボニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・メチルで置換されたヘテロシクリル、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

【0045】

(v i) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたメチルチオ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・メトキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・メチルで置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・C₁～C₃アルキルチオ、
 - ・プロペニルチオ、
 - ・炭素環式アリールチオ、
 - ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
 - ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、

- ・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリルを表し、

【0046】

R_2 は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、
 L は、式 V a、V I I I a、または I X a から選択され、
 ここで、 R_4 および R_5 は、H または $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され、
 Y は、 $-C(O)-$ であり、
 ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、1-オキソーアイダニル、9-オキソーフルオレニル、インデニル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフチル、またはビシクロ [2. 2. 1] ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、1, 3-ジオキソ-1ソインドリル、1H-インドリル、1H-ピロリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-ベンゾピラニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセビニル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-フタラジニル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9, 10, 10-トリオキソ-チオキサンテニル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、ベンゾ [2, 1, 3] オキサジアゾリル、ベンゾ [b] チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキソラニル、ピペリジル、ピラゾリル、ピリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1ソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2-オキソ-ピロリジニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、シンノリル、ピリミジル、ピロリジル、テトラヒドロ-チエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式 I の化合物である。

【0047】

本発明の他のより好ましい化合物は、

Q は、式 I I であり、

R_1 は、

【0048】

- (i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
- ・オキソ、
- ・ジープロピルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・tert-ブトキシカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・ $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- ・炭素環式アリールチオ、

- ・ニトロで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・C₅～C₆ シクロアルケニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
 - ・ハロゲン、
 - ・メチル、
 - ・メトキシ、
 - ・メチルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたエチニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄ アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 - ・オキソ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・C₁～C₄ アルコキシ、
 - ・ハロゲン化C₁～C₄ アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄ アルコキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・ハロゲン化モノ-炭素環式アリールアミノカルボニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・C₁～C₂ アルキル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂ アルキル、
 - ・メトキシ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0049】

- (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₃ アルケニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- (i i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
 - ・オキソで置換されたメチル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたメチル、
 - ・炭素環式アリール、
- (i v) カルボシクリル、
- (v) 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・シアノ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₉ アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルキル、
 - ・ハロゲン、

- ・・オキソ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₇アルコキシ、
- ・ハロゲン化C₁～C₇アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₇アルコキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・アミノ、
- ・ジーメチルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたプロパルギルカルボニルアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ハロゲン化メトキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC (O) NH、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ジープロピルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーエチルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

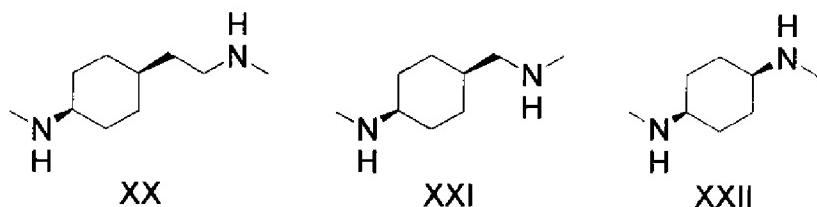
【0050】

- (v i) または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたメチルチオ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・メトキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・メチルで置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・C₁～C₃アルキルチオ、
 - ・プロペニルチオ、
 - ・炭素環式アリールチオ、
 - ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
 - ・炭素環式アリールスルホニル、
 - ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・メチルで置換された炭素環式アリール、
 - ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
 - ・ヘテロシクリルを表し、

【0051】

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、
Lは、式XX～XXIIから選択され、

【化6】



Yは、-C(=O)-であり、

【0052】

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、カルボシクリルは、1-オキソーアイダニル、9-オキソーフルオレニル、インデニル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、1H-インドリル、1H-ピロリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、4-オキソーベンゾピラニル、アゼチジニル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ペリジル、ピラゾリル、ピリジル、キノリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソーアイソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2-オキソーベンゾピラニル、2-オキソーピロリジニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-オキソーアイソインドリル、9H-キサンテニル、シンノリル、イミダゾリル、モルホリノ、ピリミジル、ピロリジル、テトラヒドロチエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0053】

本発明のさらに他のより好ましい化合物は、

Qは、式IIであり、

R₁は、

【0054】

- (i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₅アルキル、
 - ・オキソ、
 - ・ジープロピルアミノカルボニル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
 - ・メチルカルボニルオキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
 - ・ニトロで置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・メチルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
 - ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
 - ・tert-ブリトキシカルボニルアミノ、
 - ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
 - ・C₁～C₂アルキルチオ、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂アルキルチオ、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・・メトキシで置換された炭素環式アリール、
 - ・炭素環式アリールチオ、
 - ・ニトロで置換されたヘテロシクリルチオ、
 - ・メチルで置換されたヘテロシクリルチオ、

- ・シクロヘキセニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・・ハロゲン、
- ・・メチル、
- ・・メトキシ、
- ・・メチルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたエテニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₄アルキル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・・オキソ、
- ・・・炭素環式アリール、
- ・・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₂アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₂アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン化モノー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₂アルキル、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂アルキル、
- ・・メトキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0055】

- (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₃アルケニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- (i i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆シクロアルキル、
- ・オキソで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリール、
- (i v) カルボシクリル、

【0056】

- (v) 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・オキソ、

- ・・炭素環式アリール、
- ・・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₂アルコキシ、
- ・ハロゲン化C₁～C₂アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂アルコキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・アミノ、
- ・ジーメチルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたプロパルギニルカルボニルアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ハロゲン化メトキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ジープロピルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーエチルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

【0057】

- (v i) または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたメチルチオ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・プロペニルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリルを表し、

【0058】

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、
 Lは、式XX～XXIIから選択され、
 Yは、-C(O)-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、カルボシクリルは、1-オキソーアイダニル、インデニル、9-オキソーフルオレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、またはビシクロ[2. 2. 1]ヘプテニルであり、

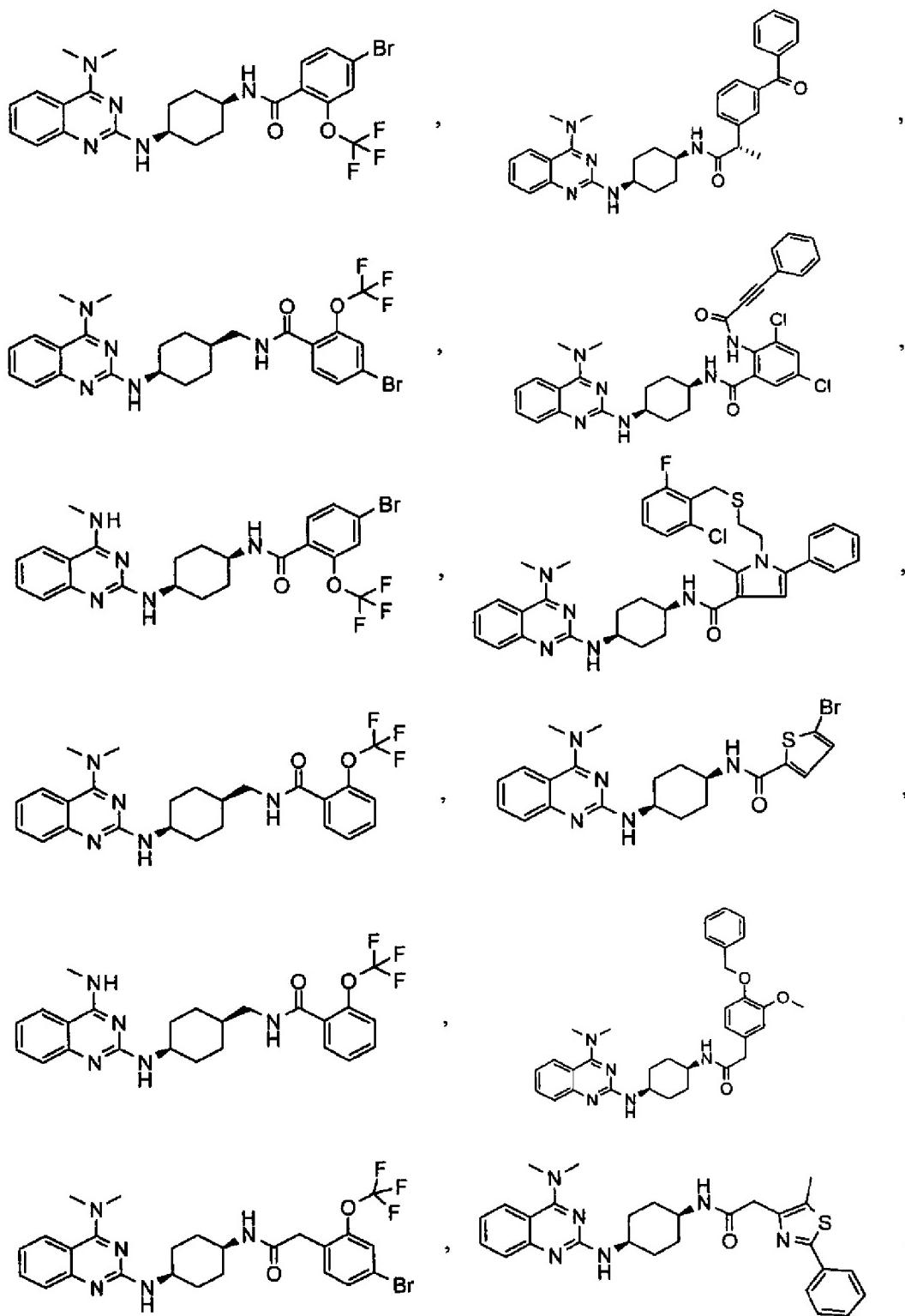
ヘテロシクリルは、1H-インドリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、フリル、ピラゾリル、ピリジル、チエニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1H-ピロリル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-ベンゾピラニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、ピラゾリル、ピリミジル、キノリル、チアゾリル、テトラヒドロ-チエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

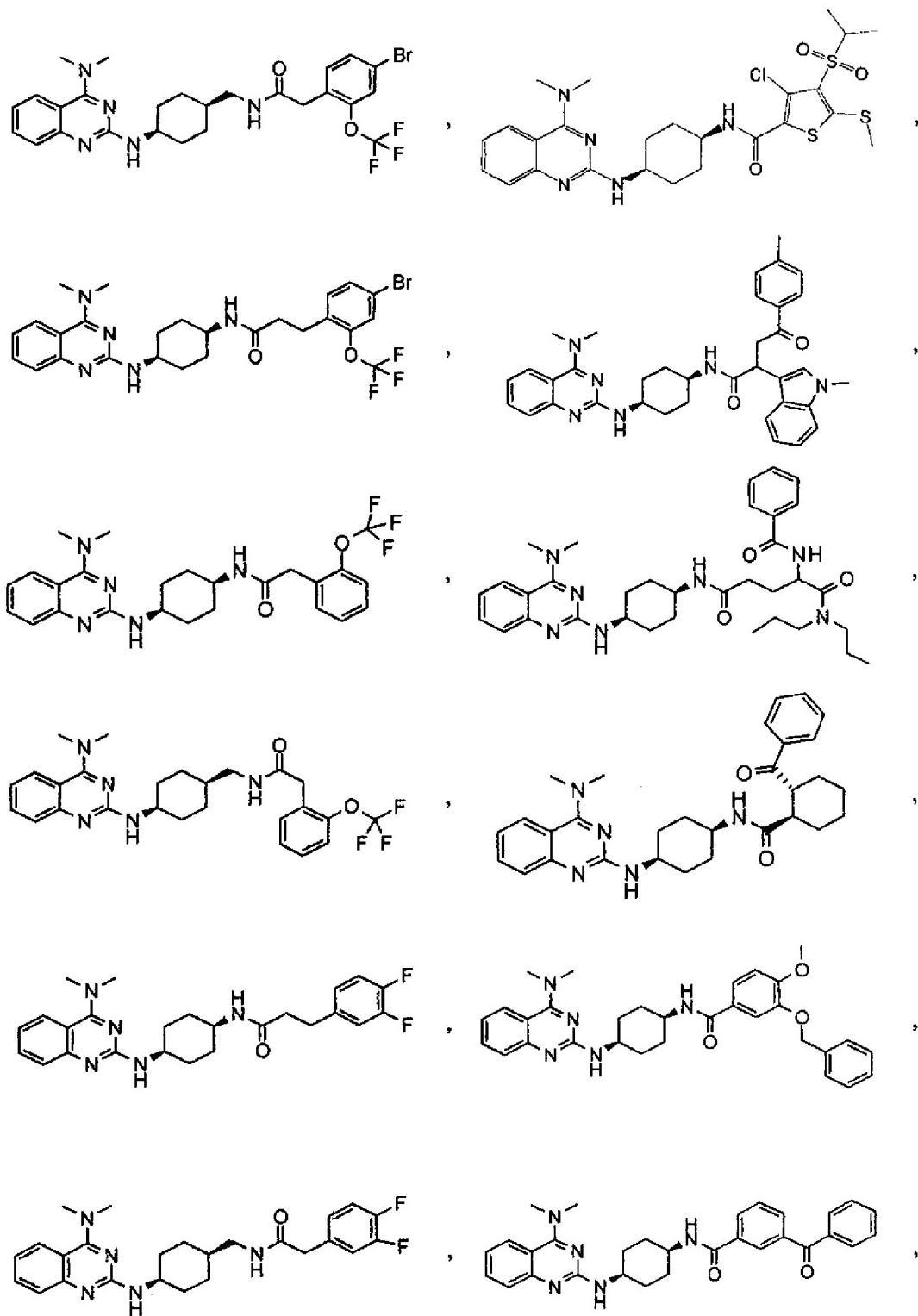
【0059】

以下の化合物、または場合によりその塩が特に好ましい。

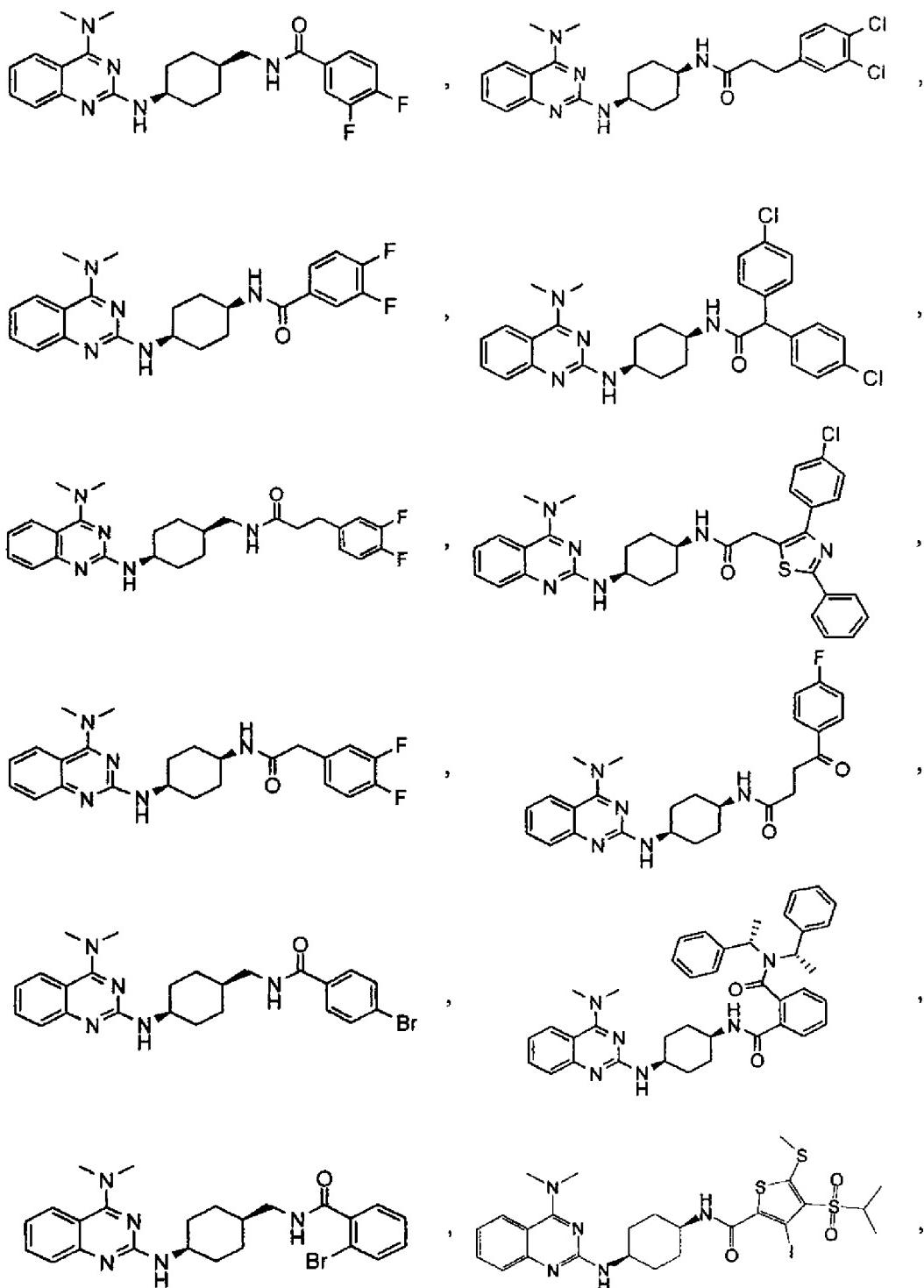
【化7】



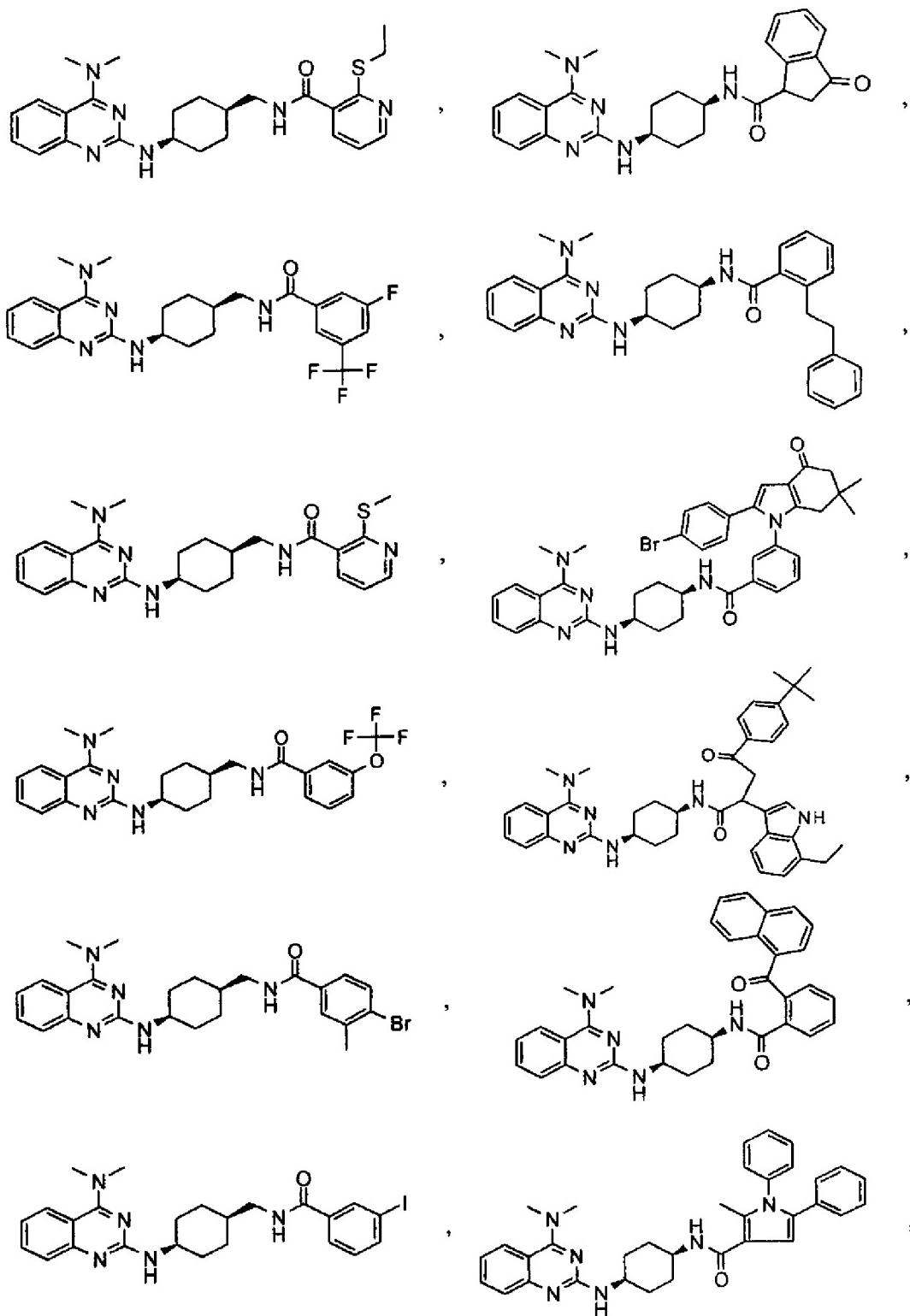
【化8】



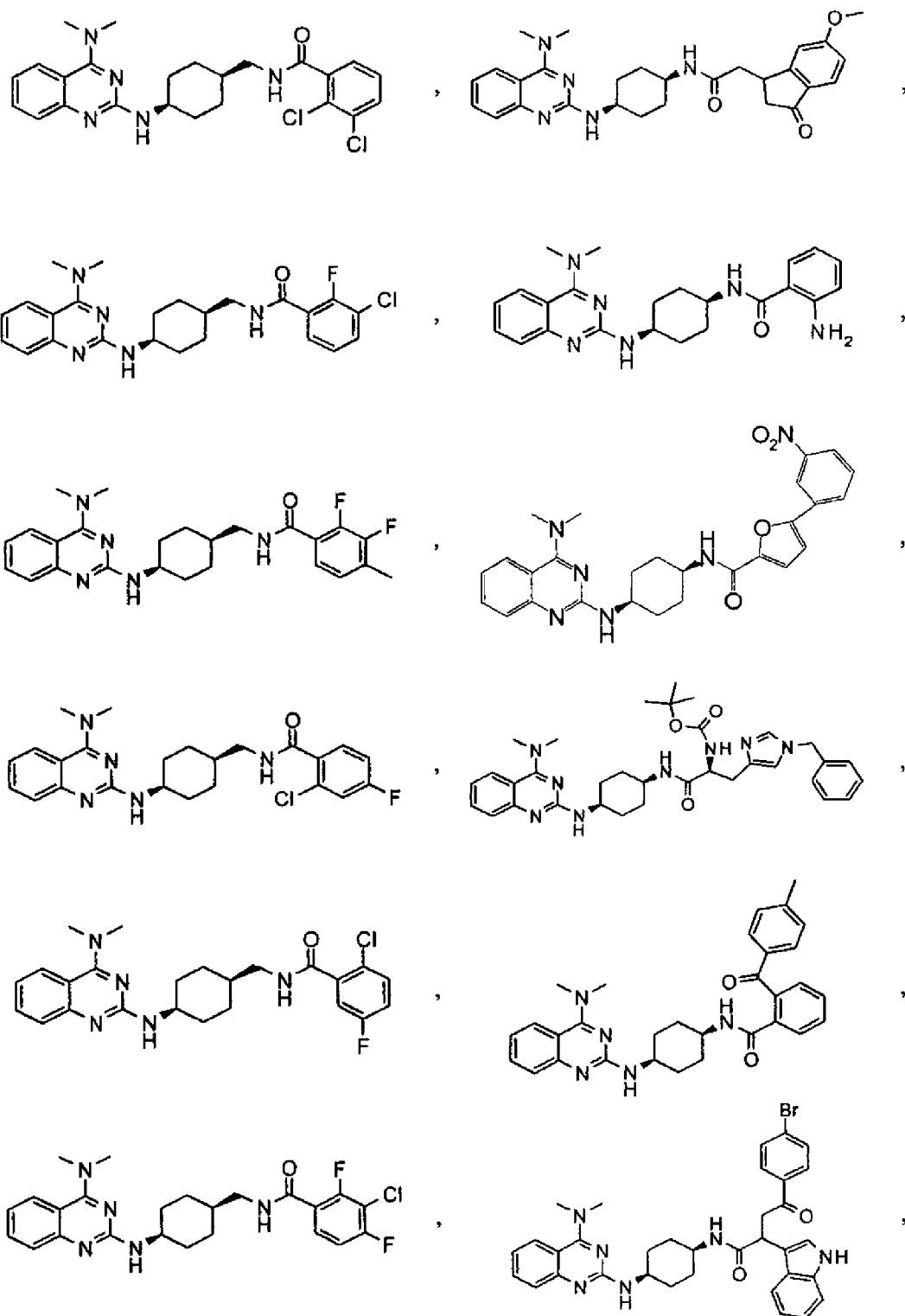
【化9】



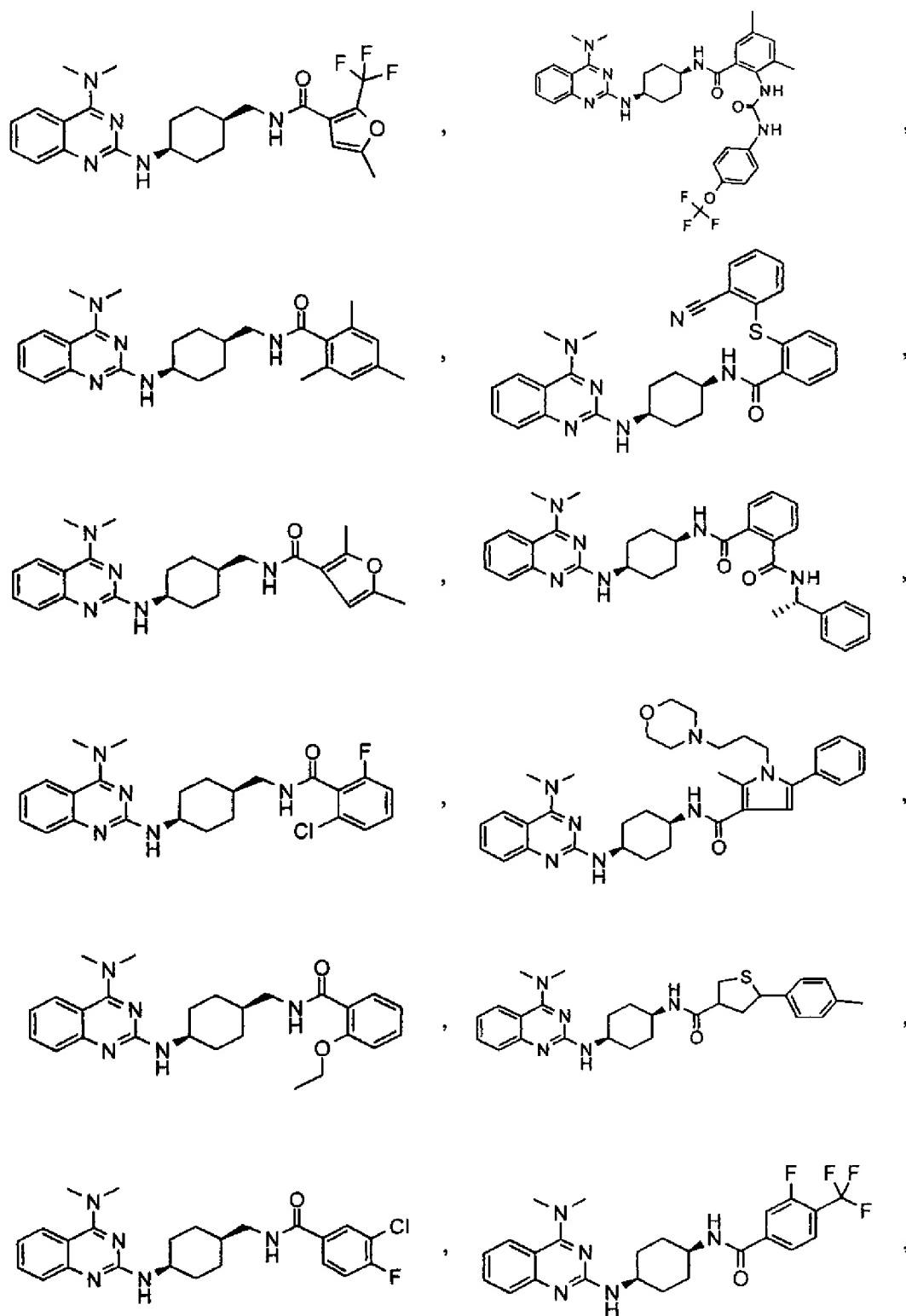
【化10】



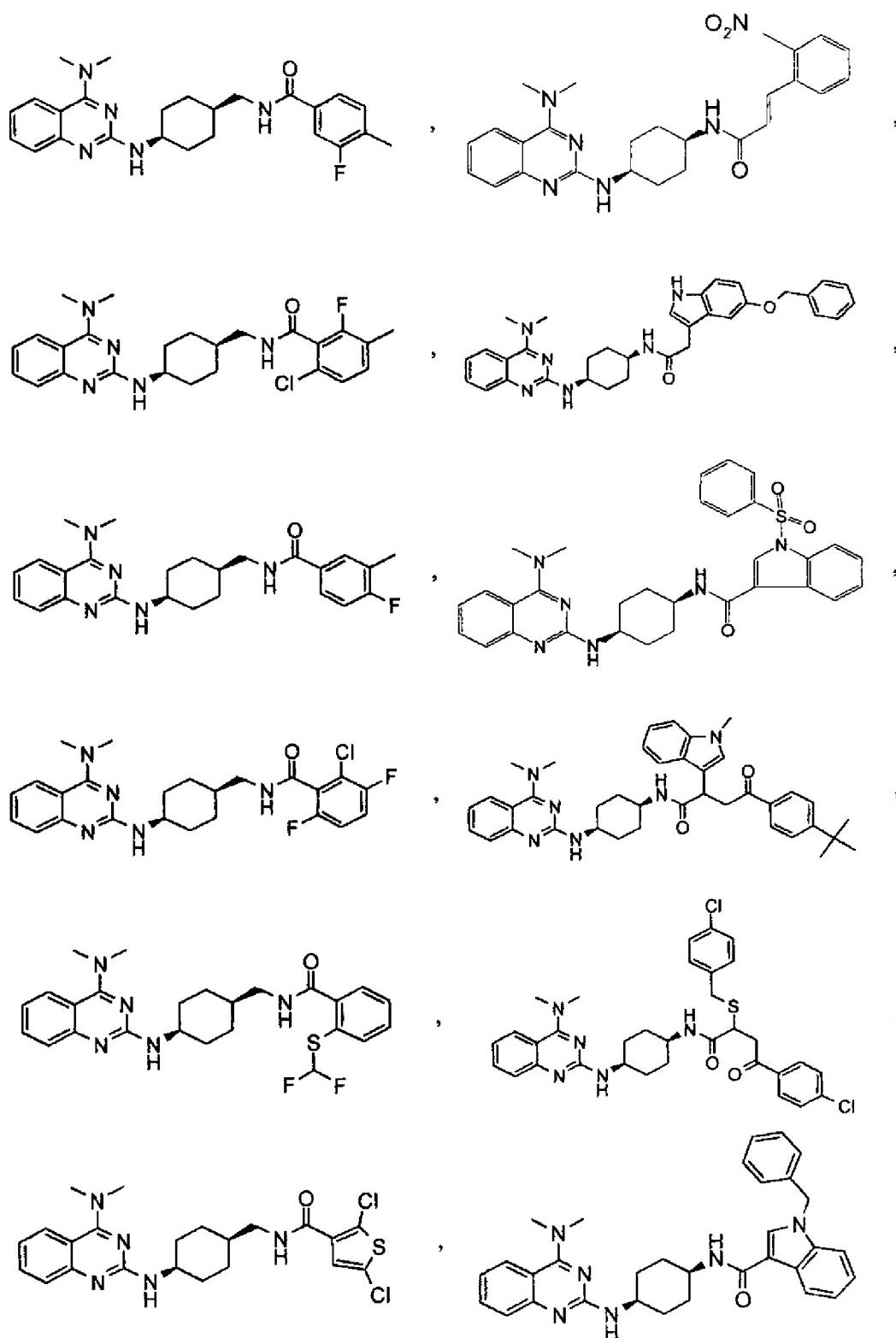
【化11】



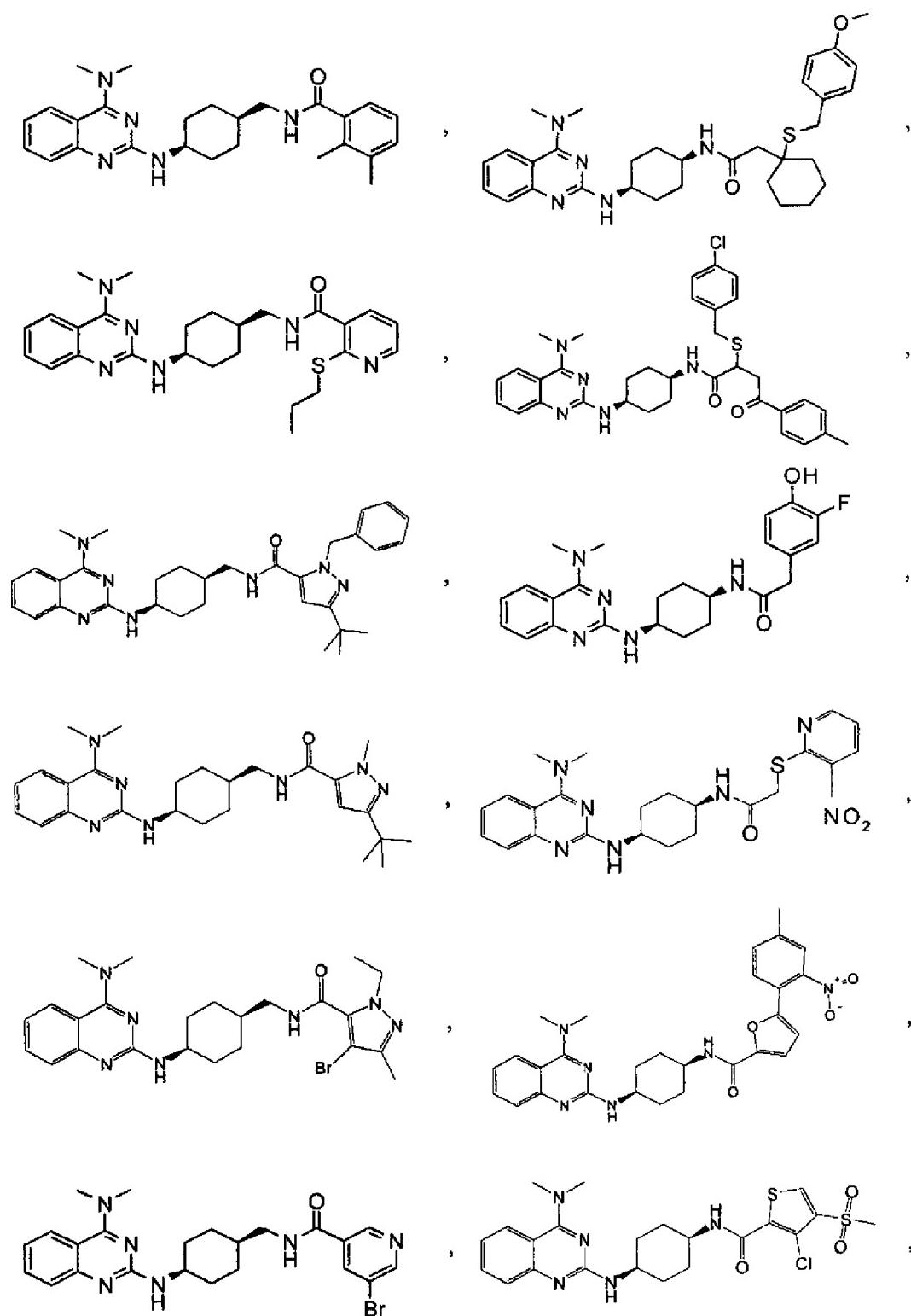
【化12】



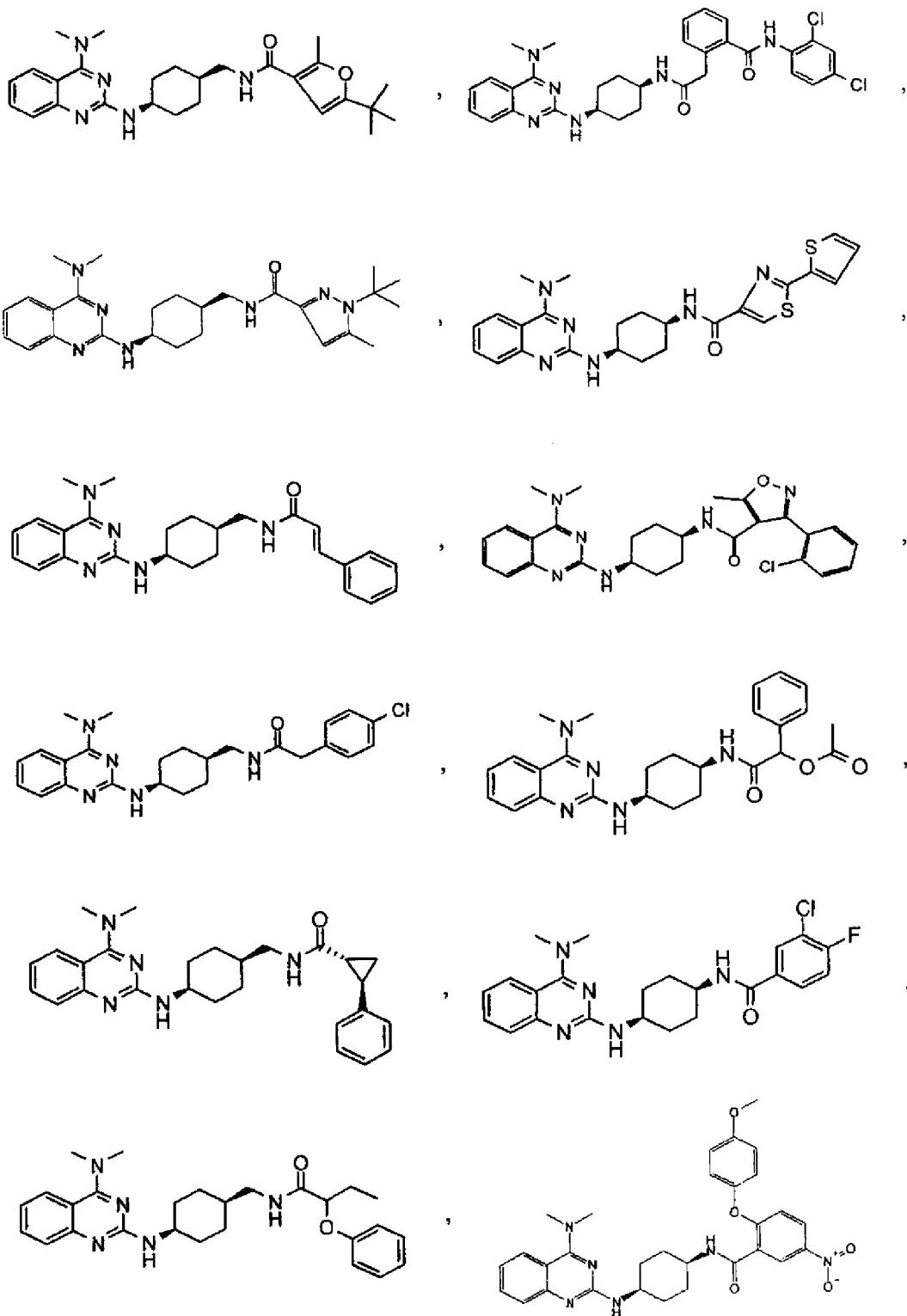
【化13】



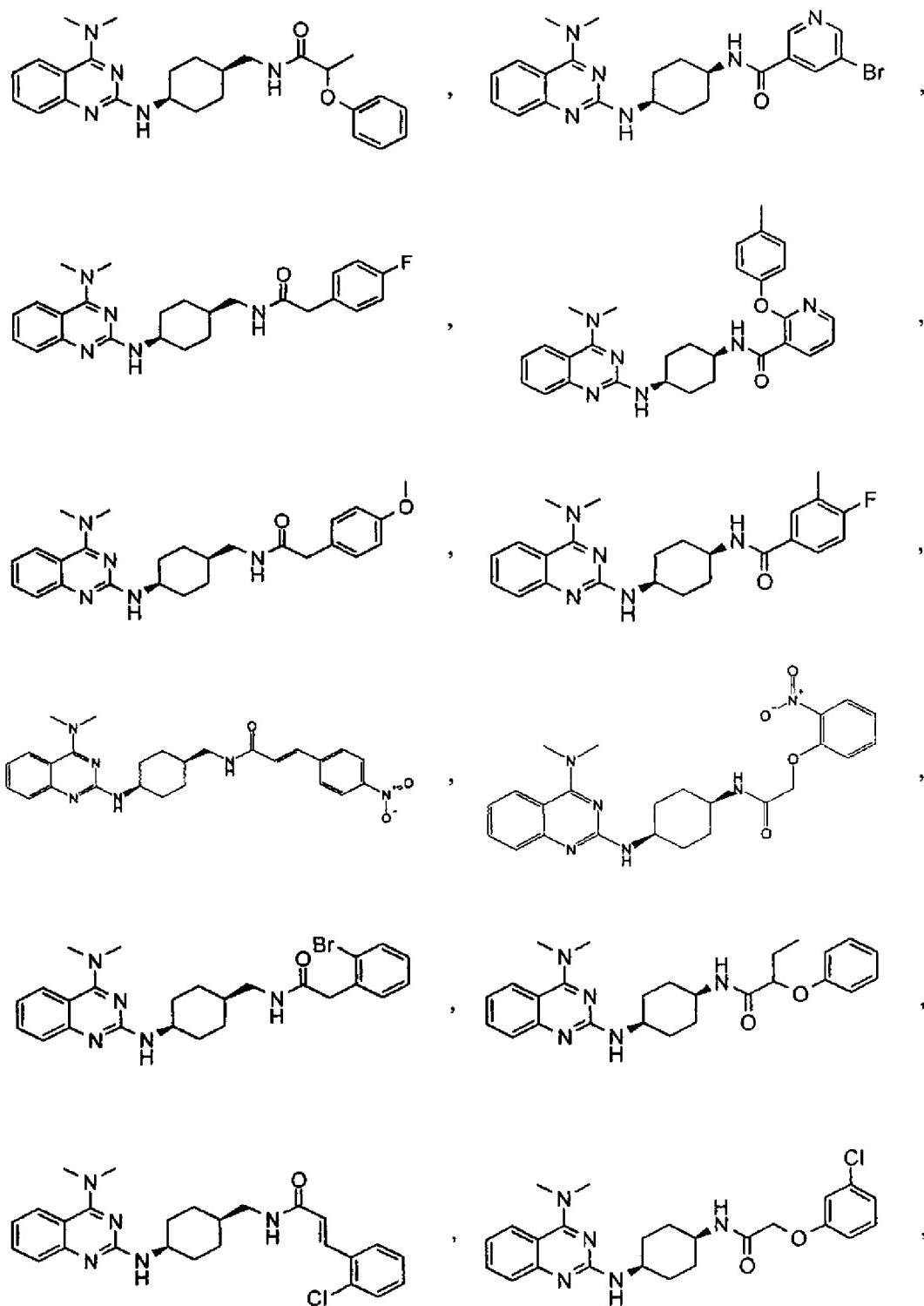
【化14】



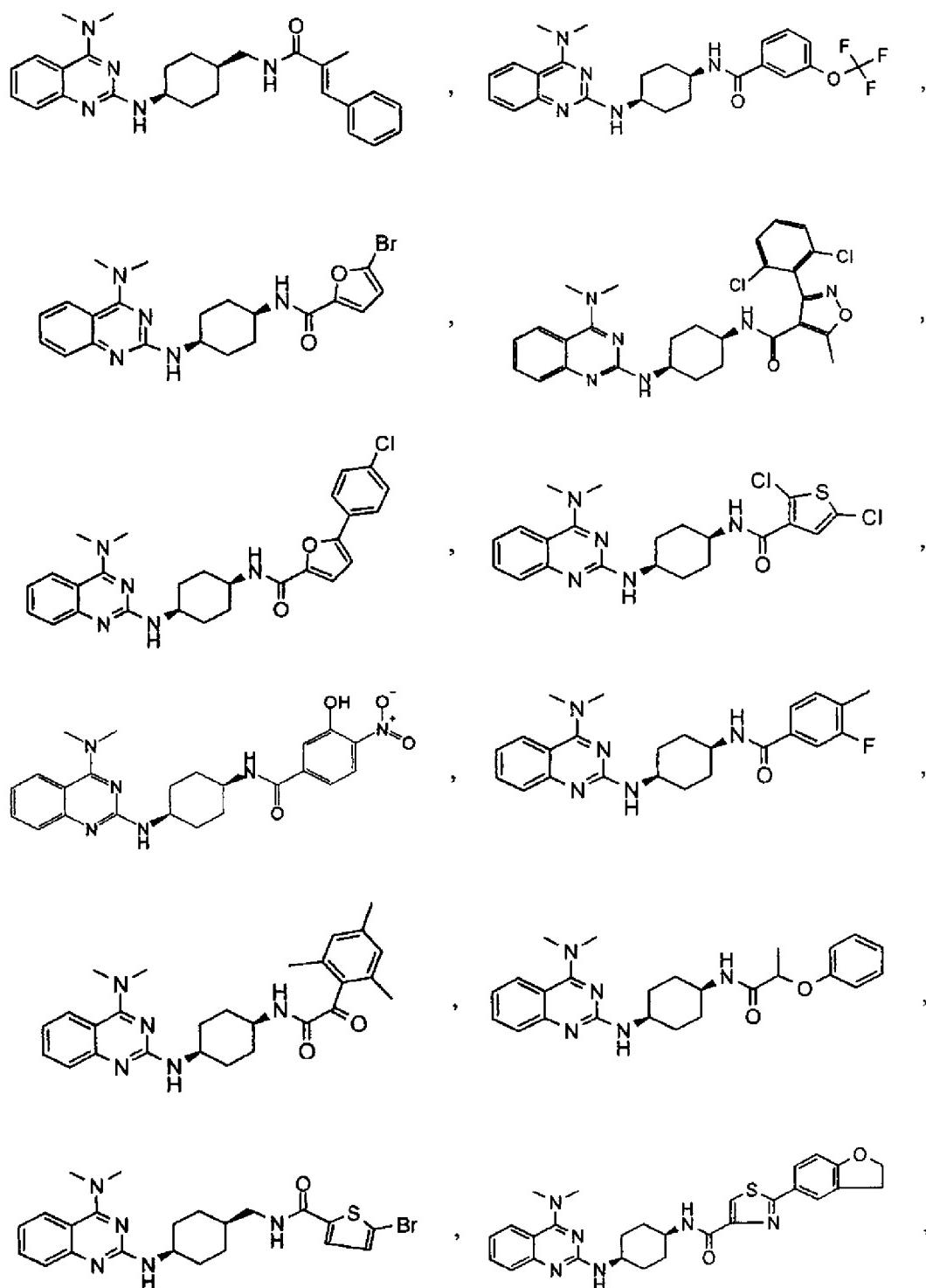
【化15】



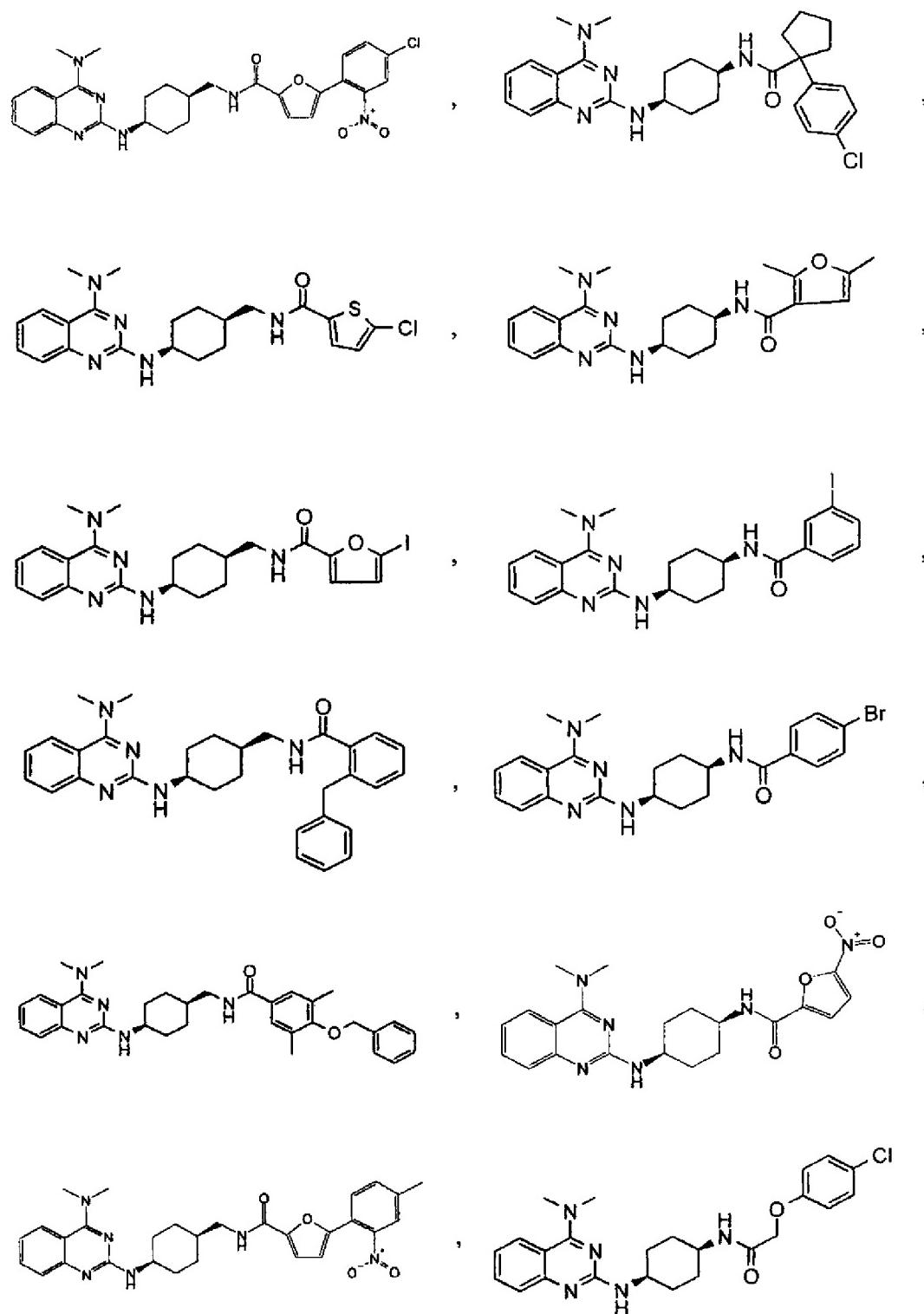
【化16】



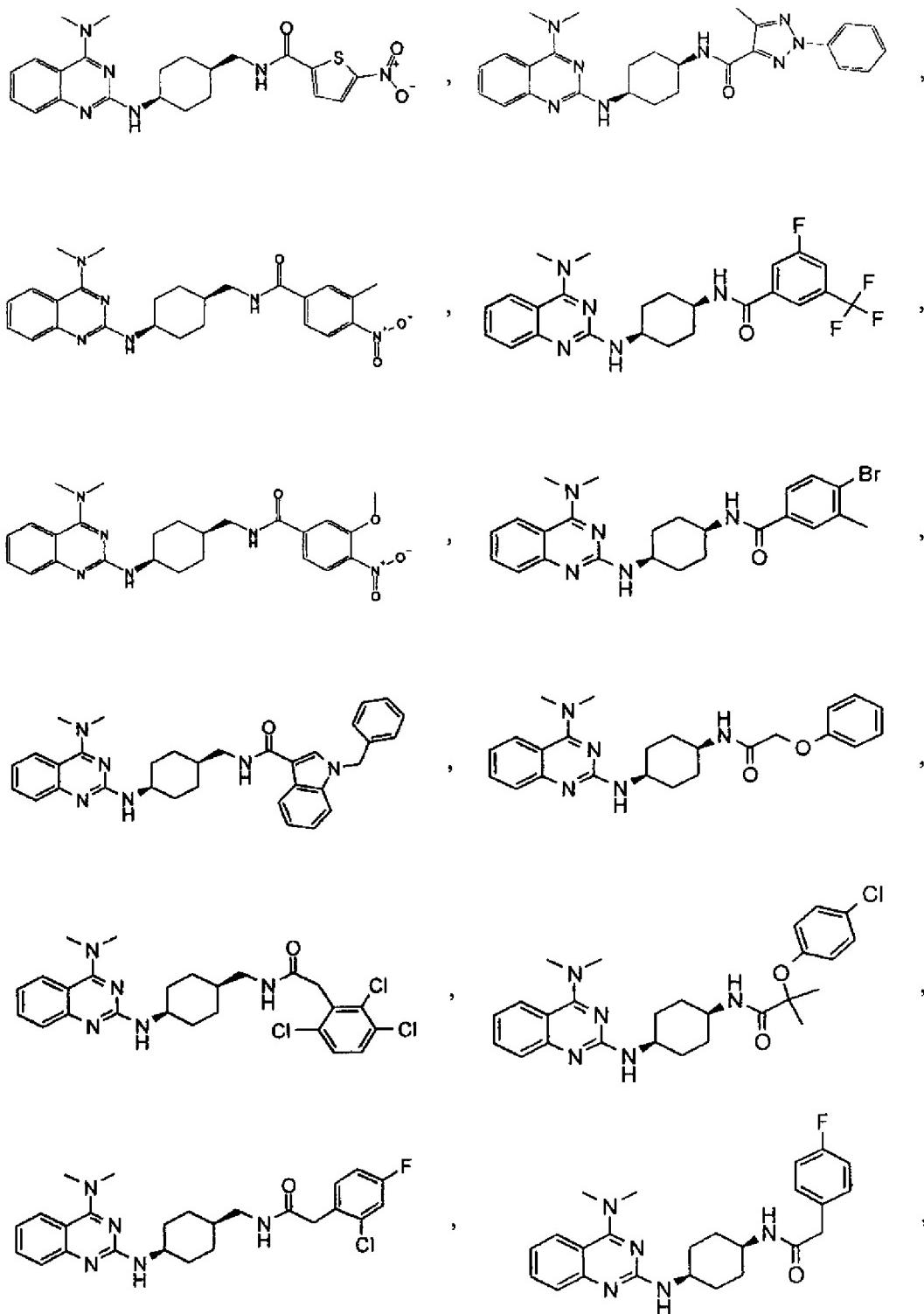
【化17】



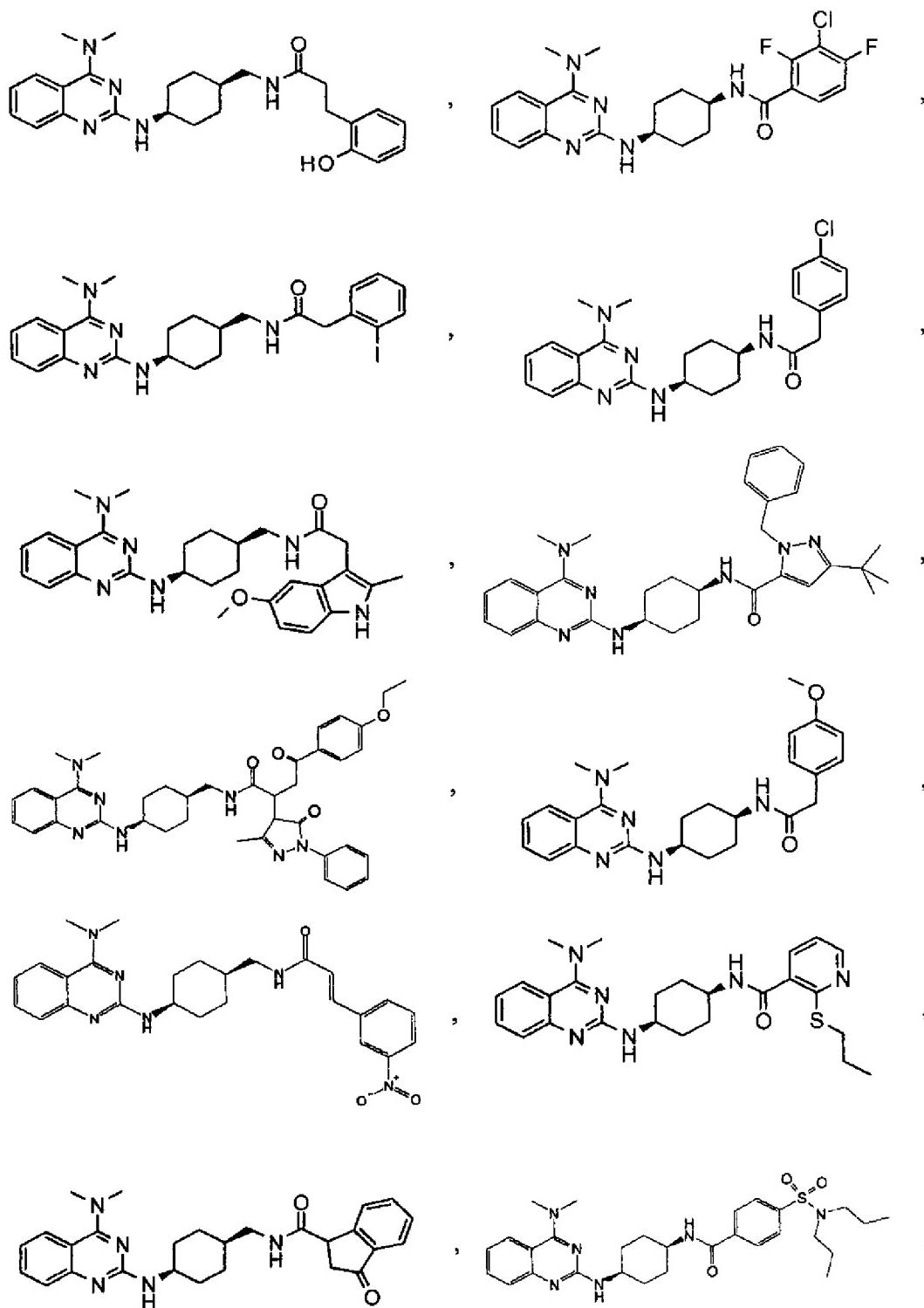
【化18】



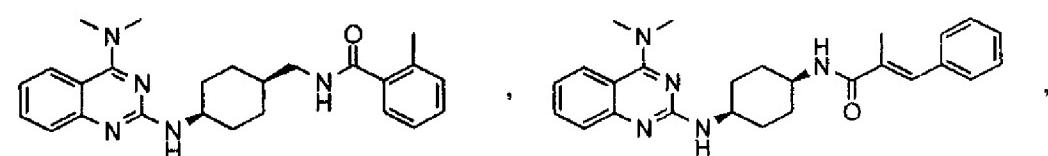
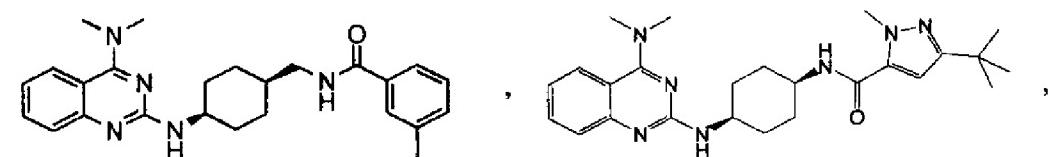
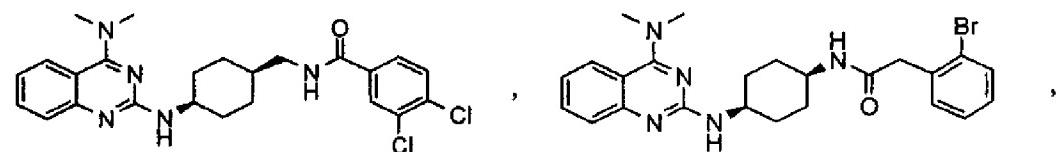
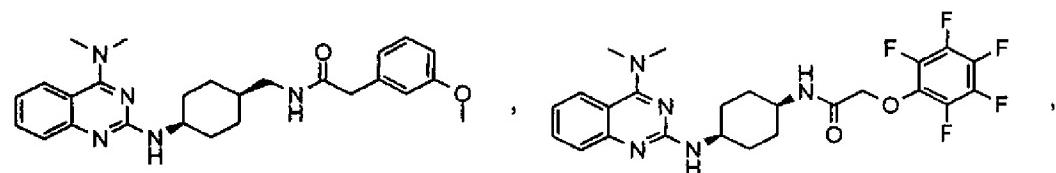
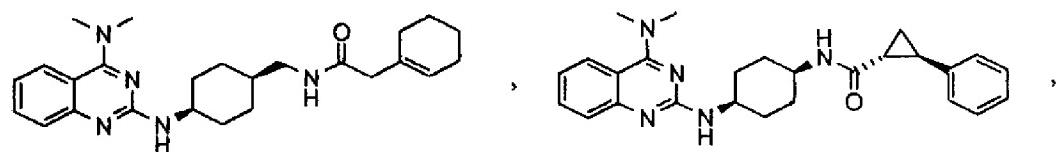
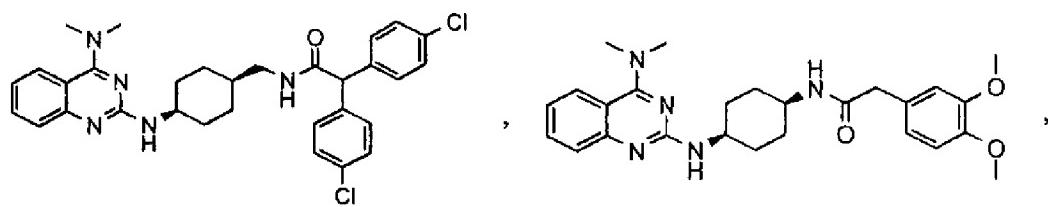
【化19】



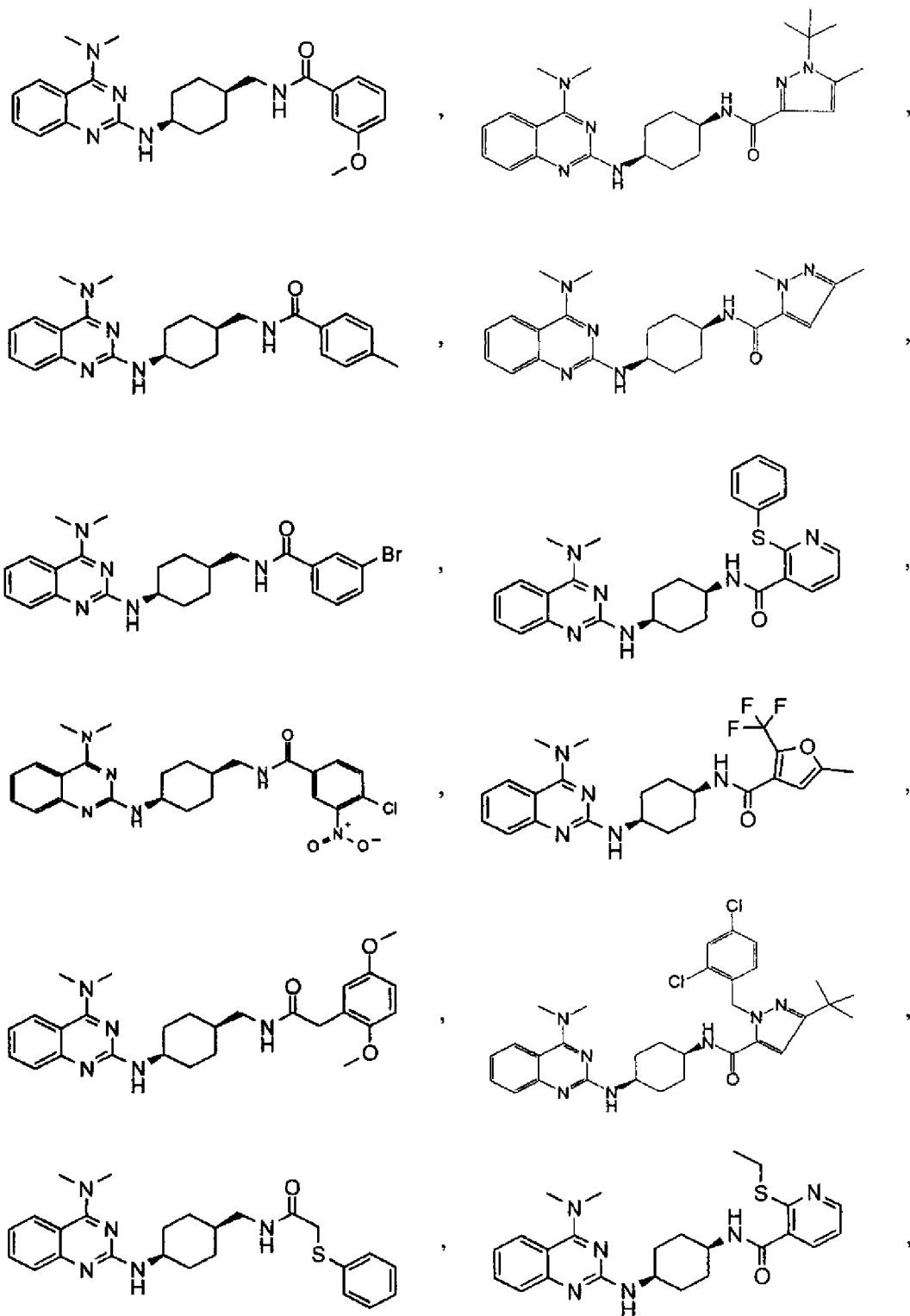
【化20】



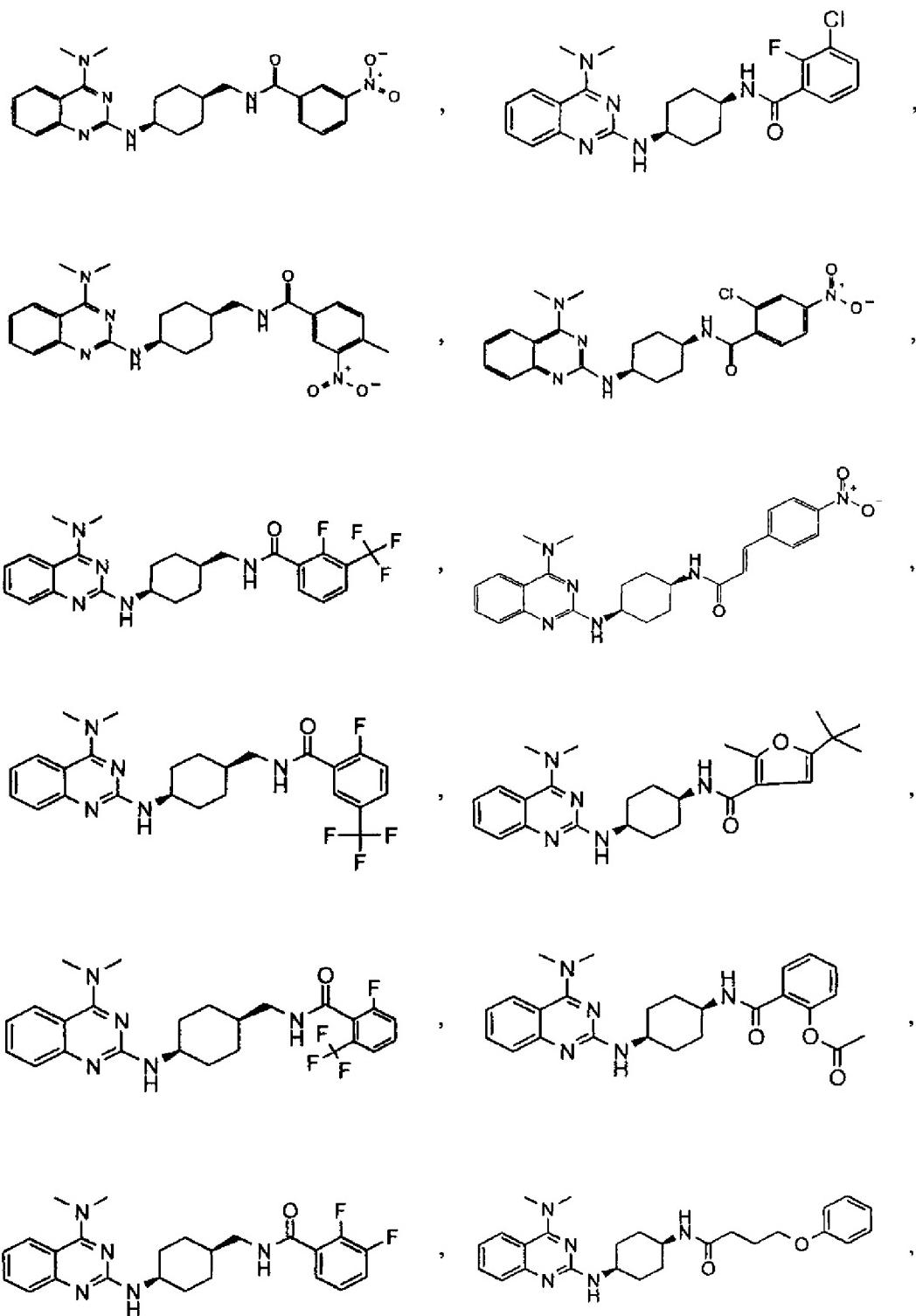
【化21】



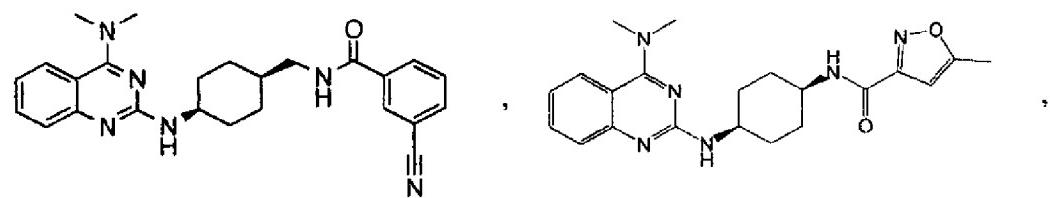
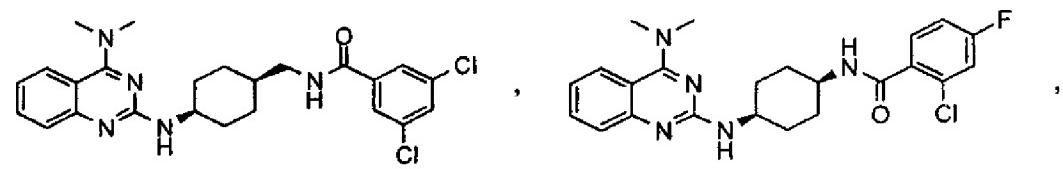
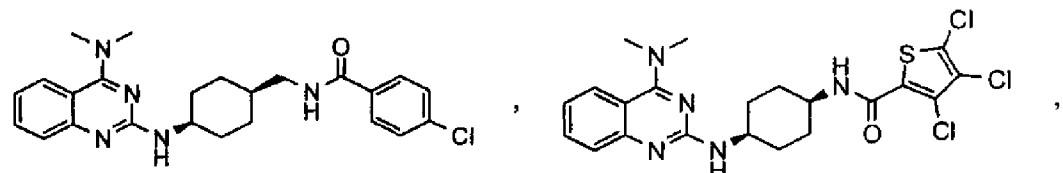
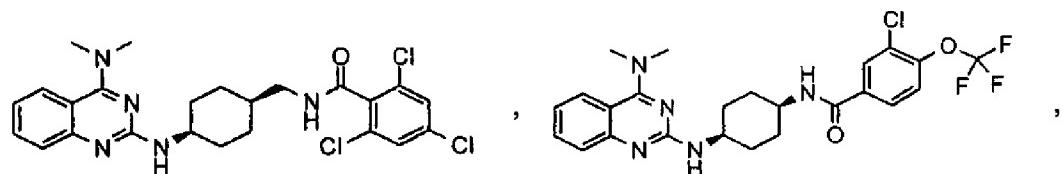
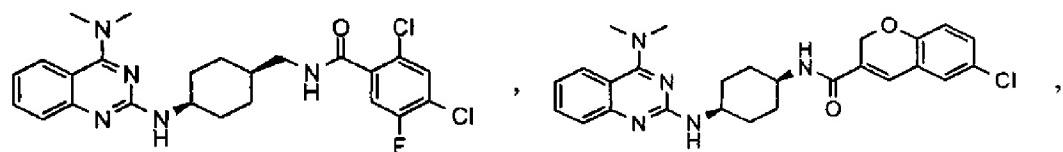
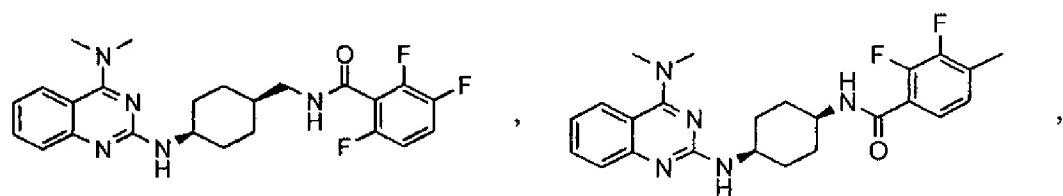
【化22】



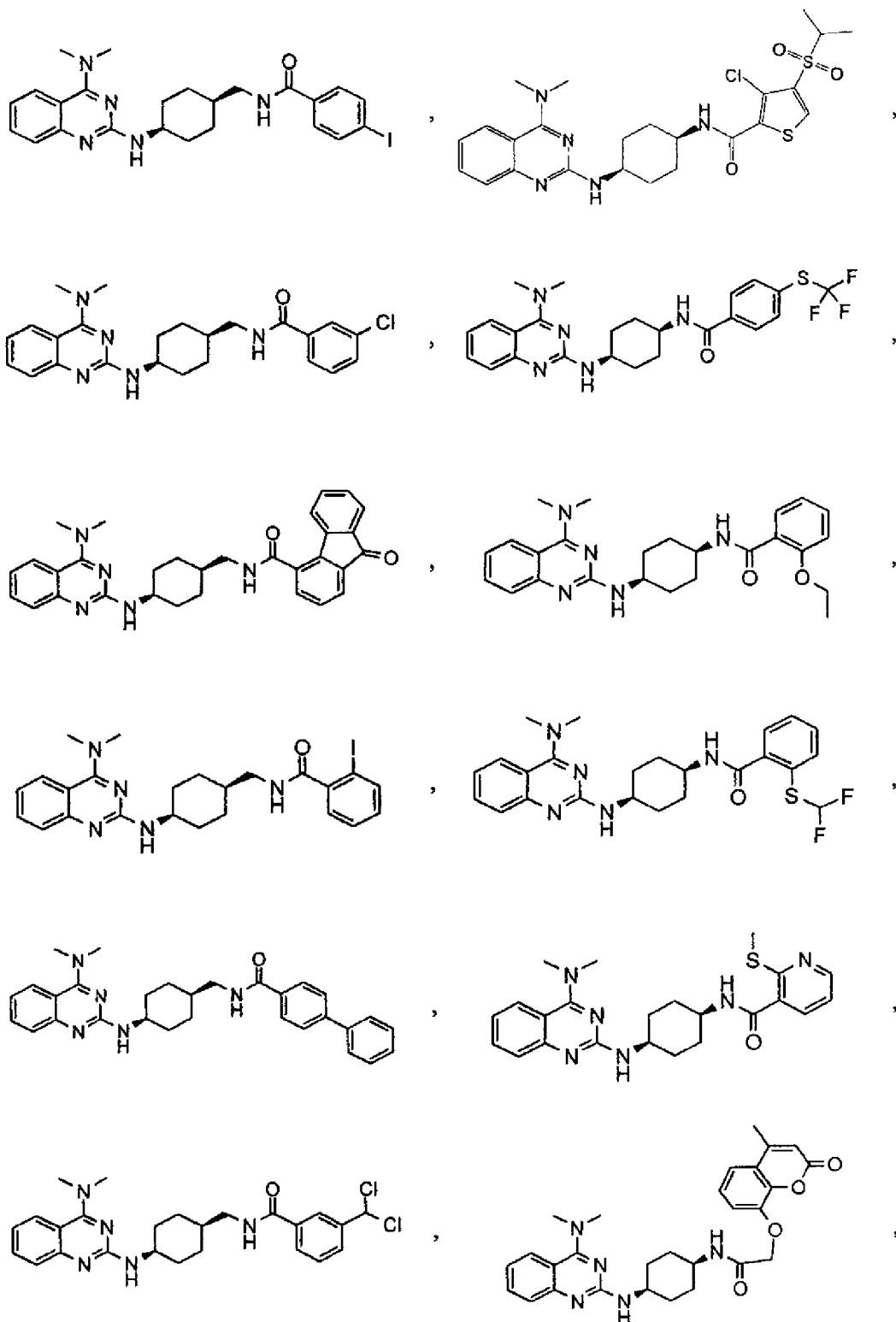
【化23】



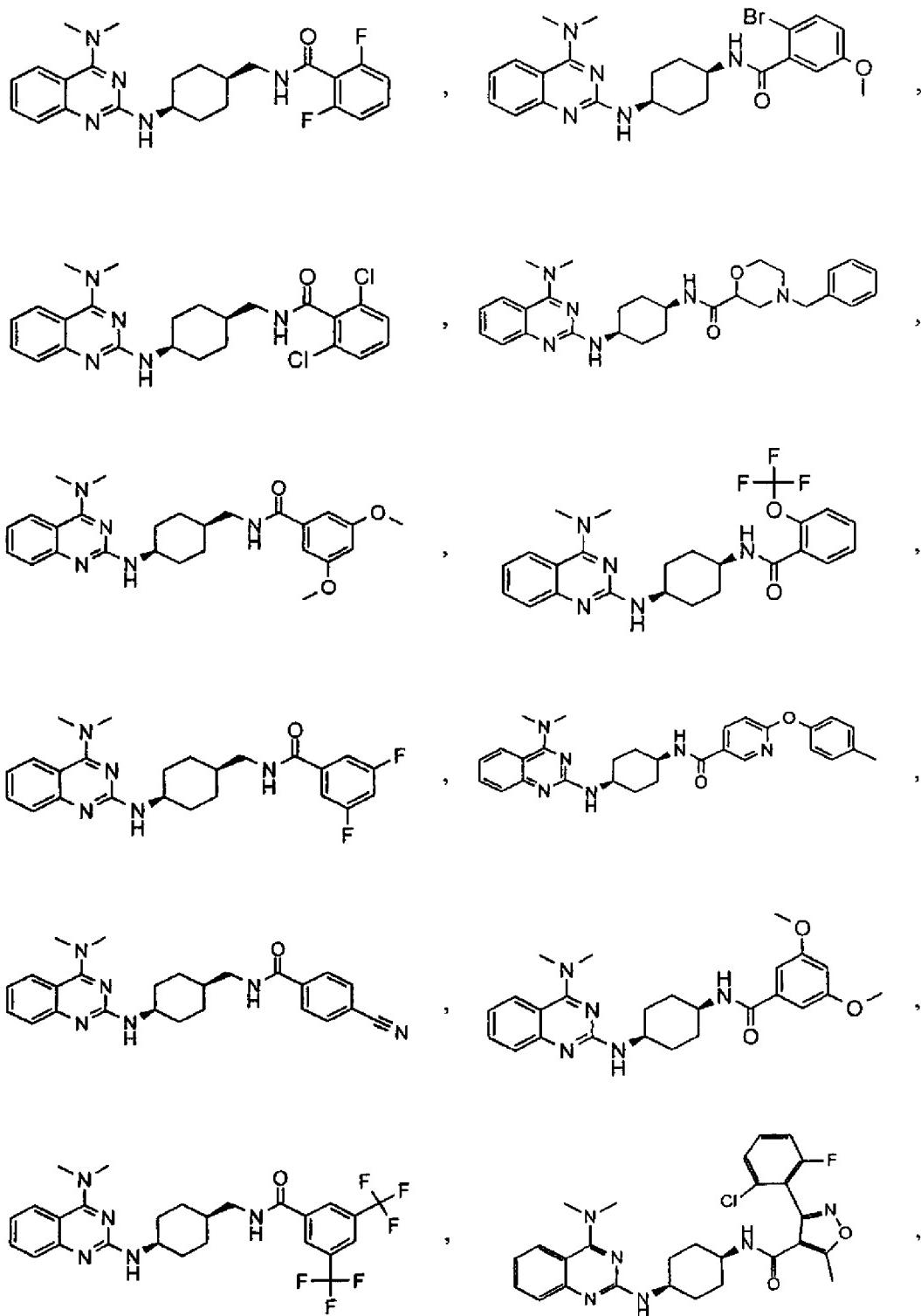
【化24】



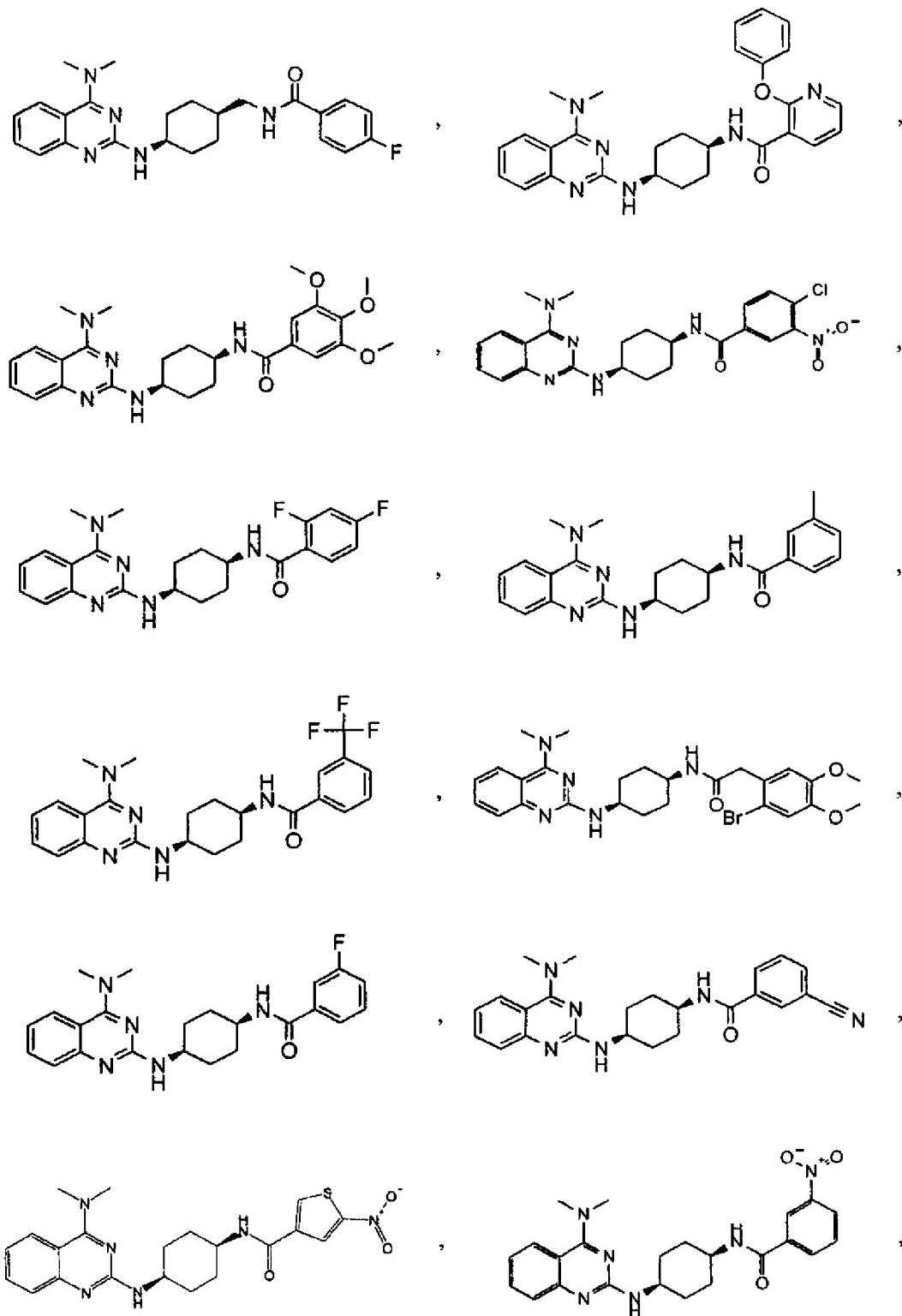
【化25】



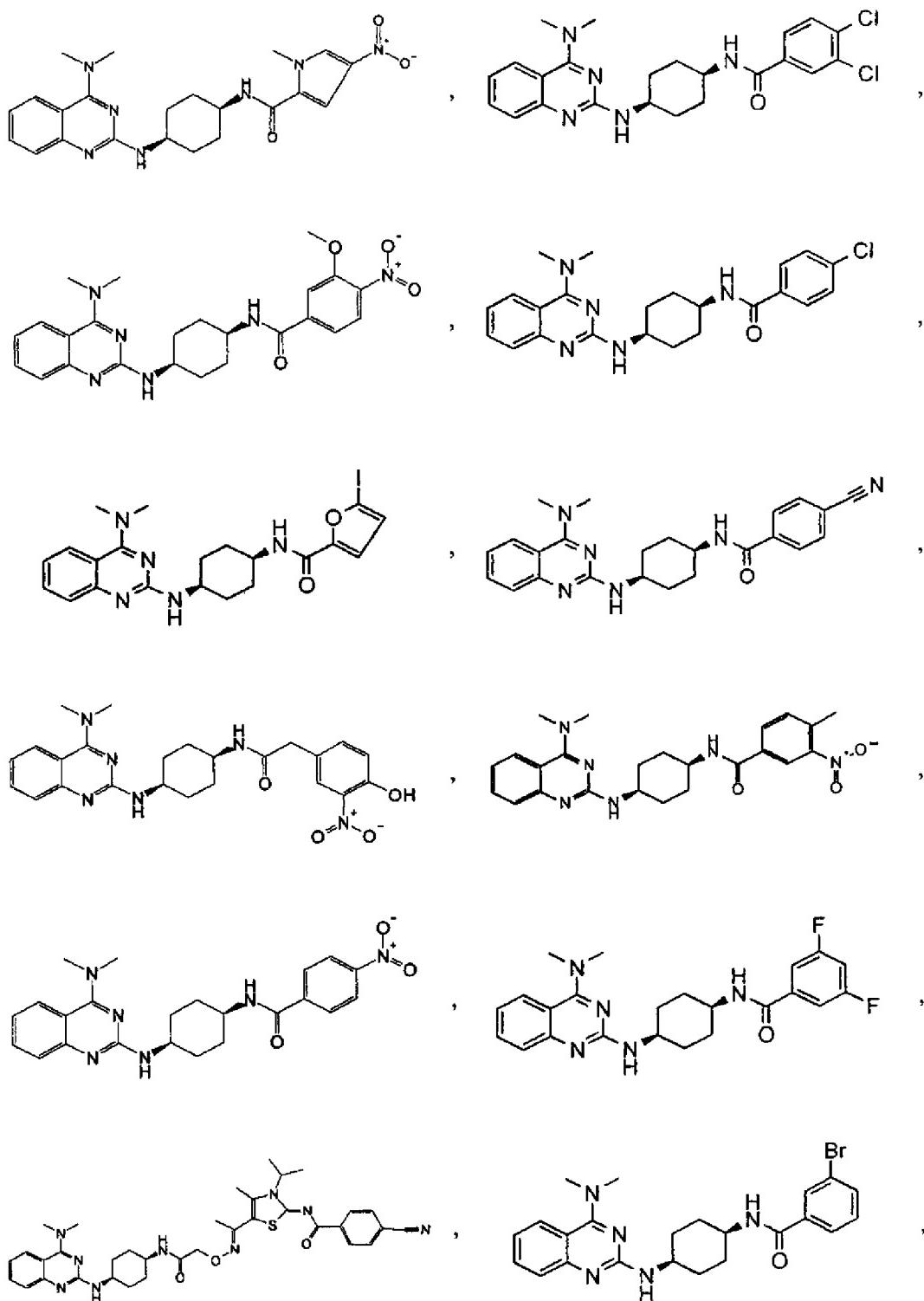
【化26】



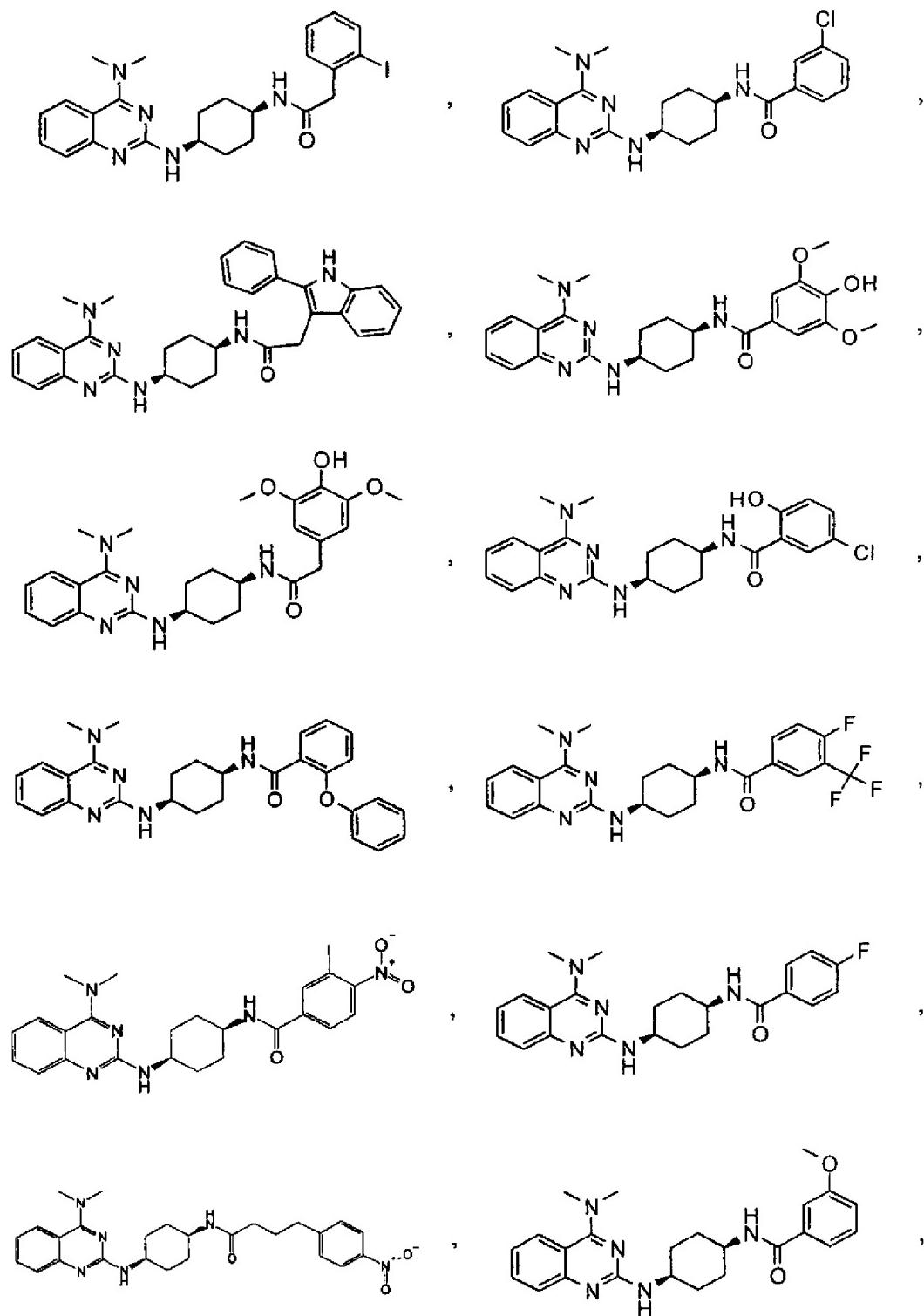
【化27】



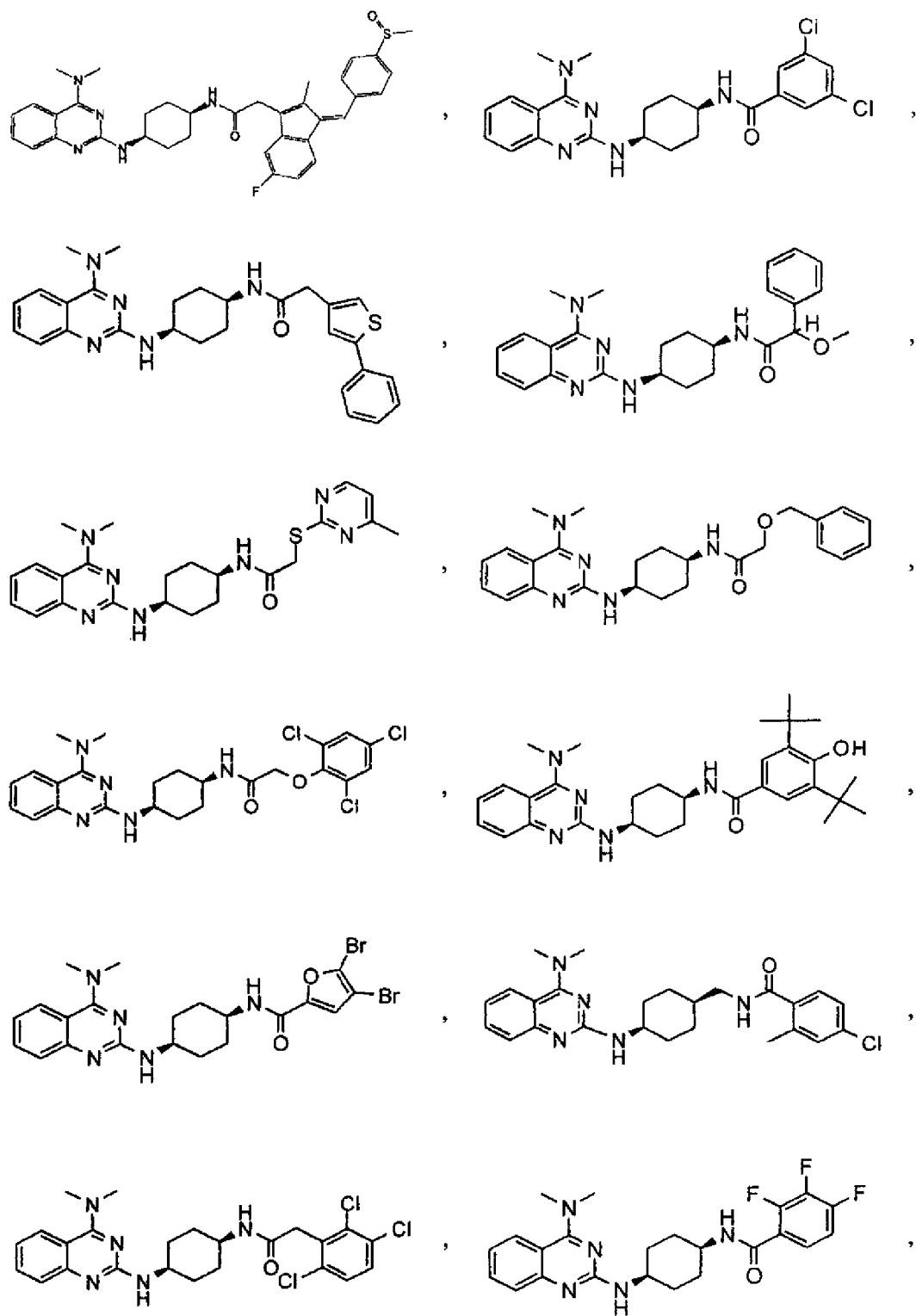
【化28】



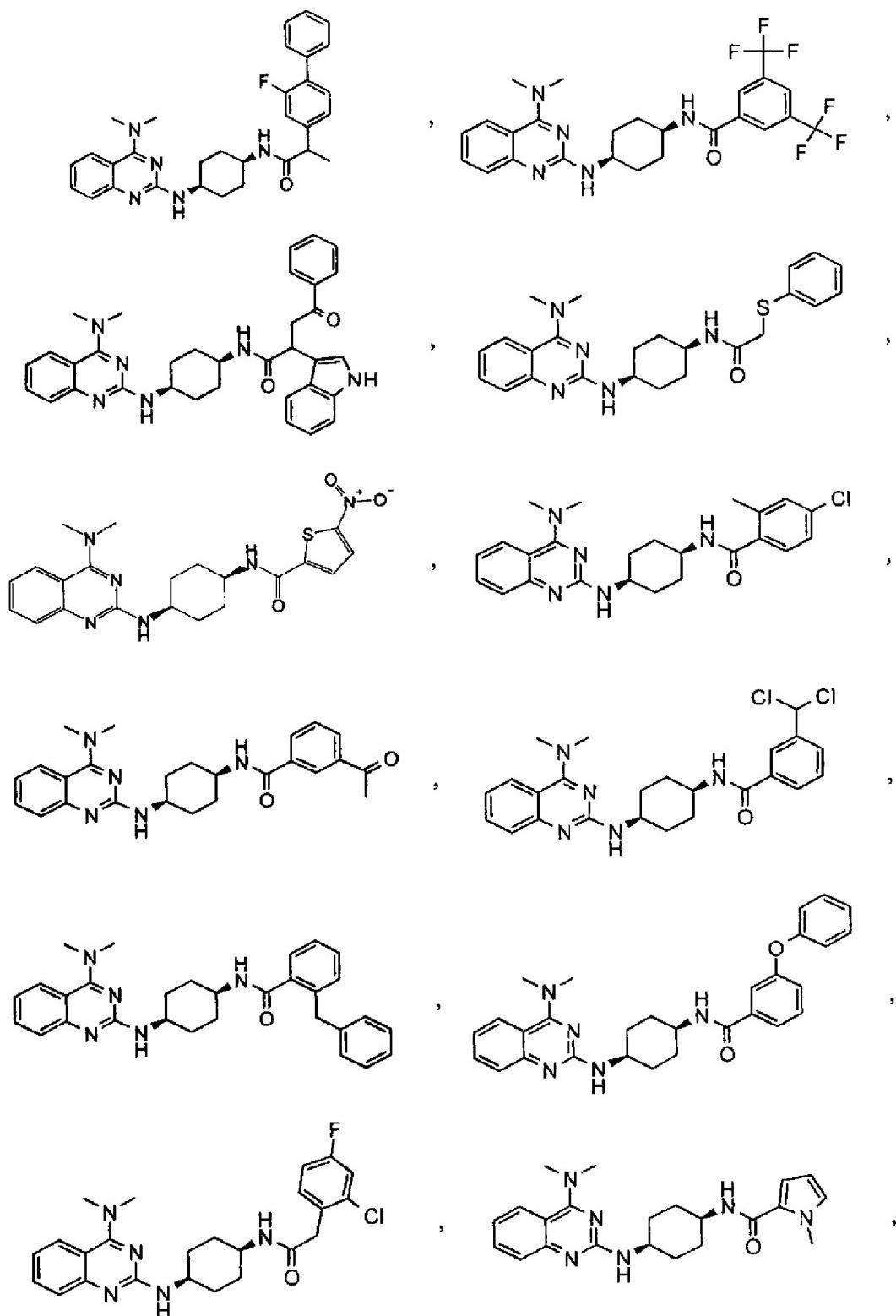
【化29】



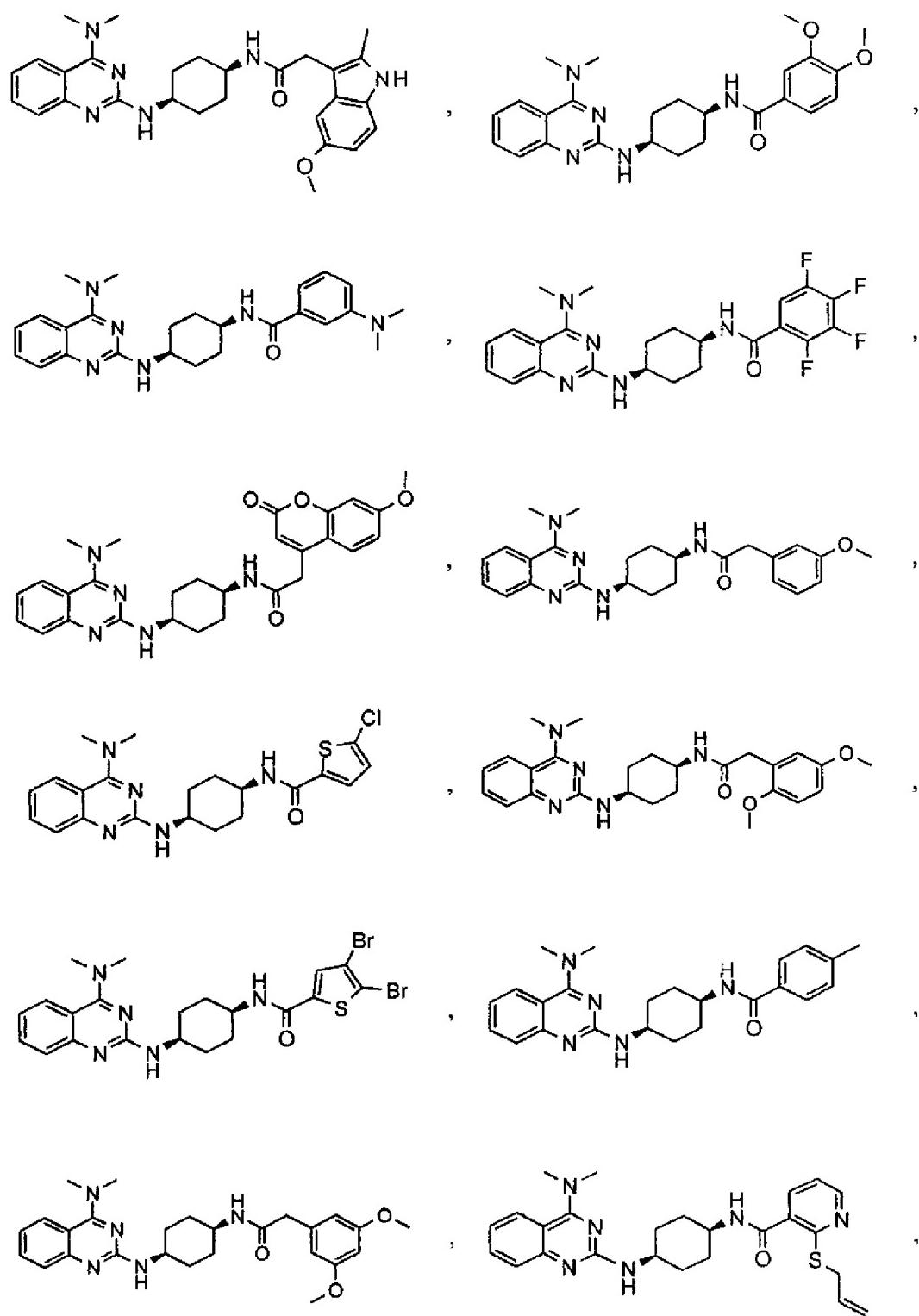
【化30】



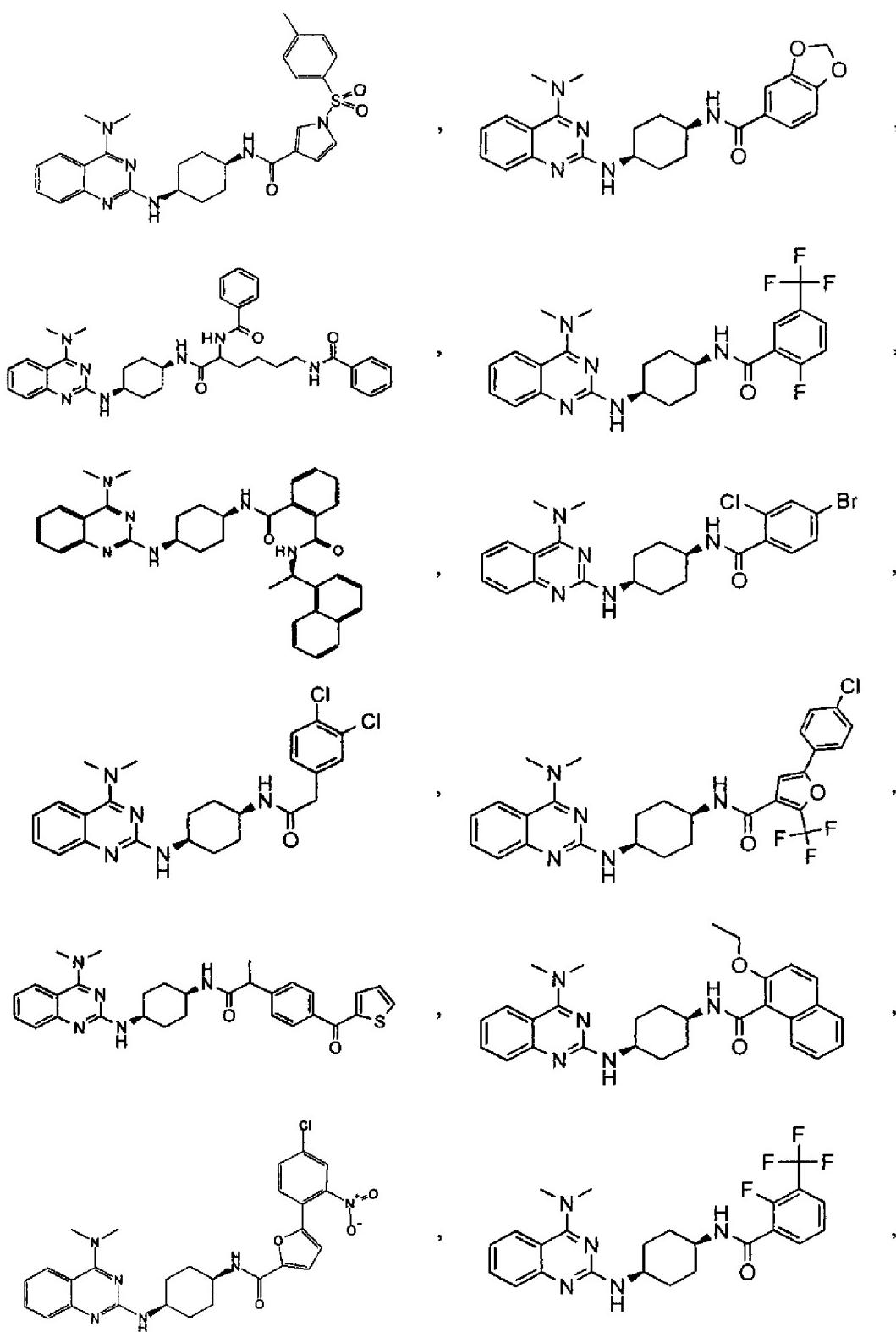
【化31】



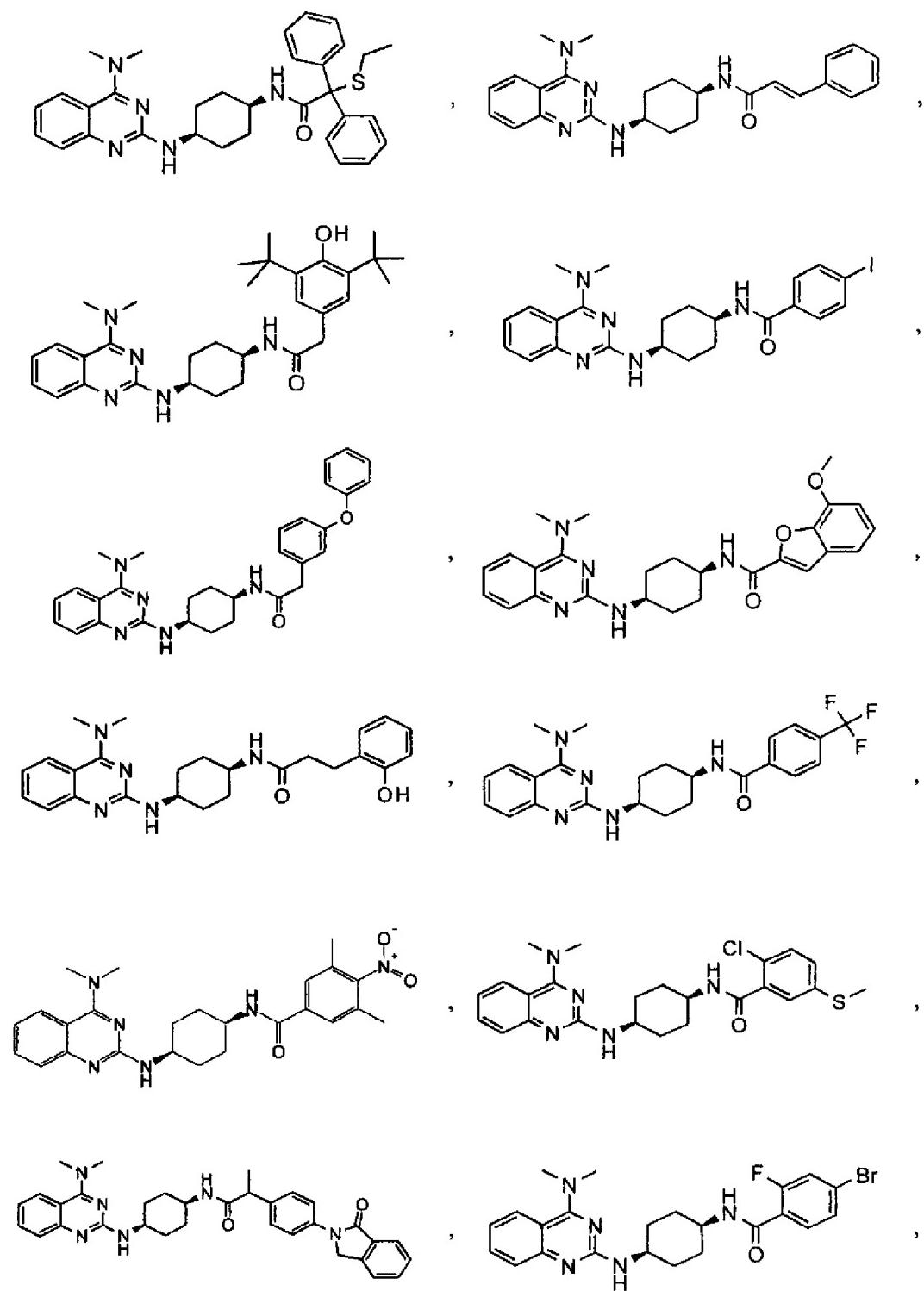
【化32】



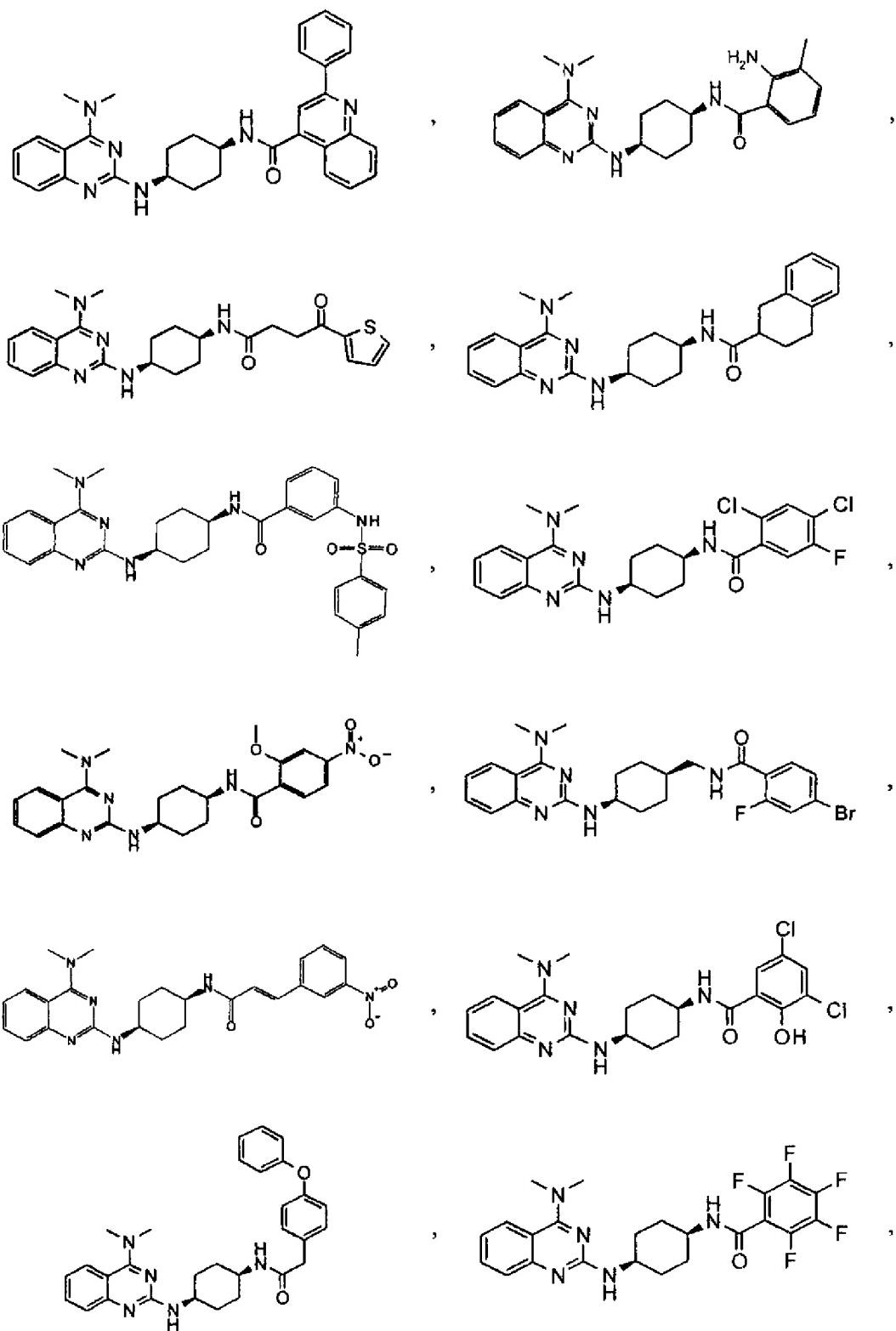
【化33】



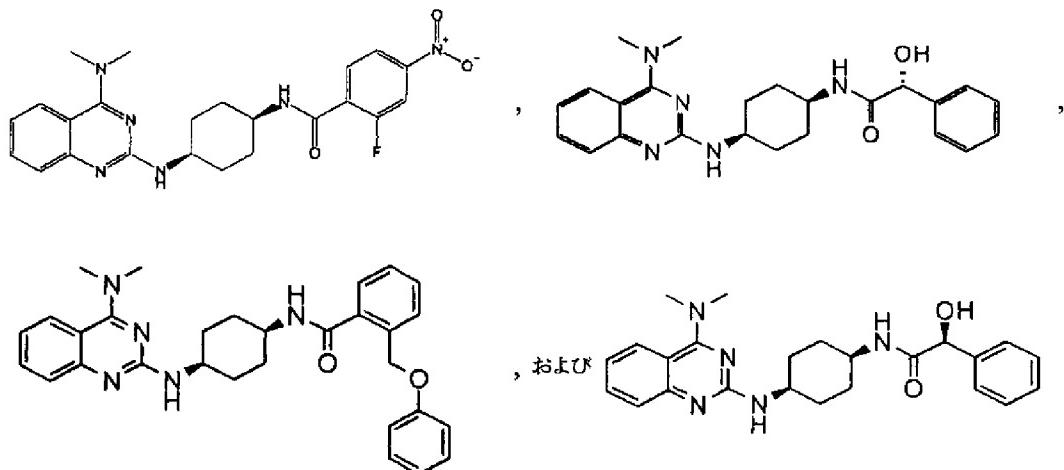
【化34】



【化35】



【化36】



【0060】

本発明の他のより好ましい化合物は、

Qは、式I Iであり、

R₁は、

(i) C₁～C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

・C₅～C₆シクロアルキル、

・炭素環式アリール、

・ヘテロシクリル、

(i i) C₃～C₆シクロアルキル、

(i i i) 炭素環式アリール、

(i v) またはヘテロシクリルを表し、

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式XX～XXIIから選択され、

Yは、-C(O)-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 3-ジオキソ-1イソインドリル、1H-インドリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-1ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]ジオキセピニル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1ベンゾフラジニル、9, 10, 10-トリオキソ-1オキサンテニル、9H-キサンテニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、オキソラニル、ピペリジル、ピリジル、キノキサリル、チエニル、キノリル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0061】

本発明のさらに他のより好ましい化合物は、

Qは、式I Iであり、

R₁は、

(i) C₁～C₄アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

・シクロペンチル、

・炭素環式アリール、

・ヘテロシクリル、

(i i) 炭素環式アリール、

(i i i) またはヘテロシクリルを表し、

R₂ は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式XX～XX I I から選択され、

Yは、-C(O)-であり、

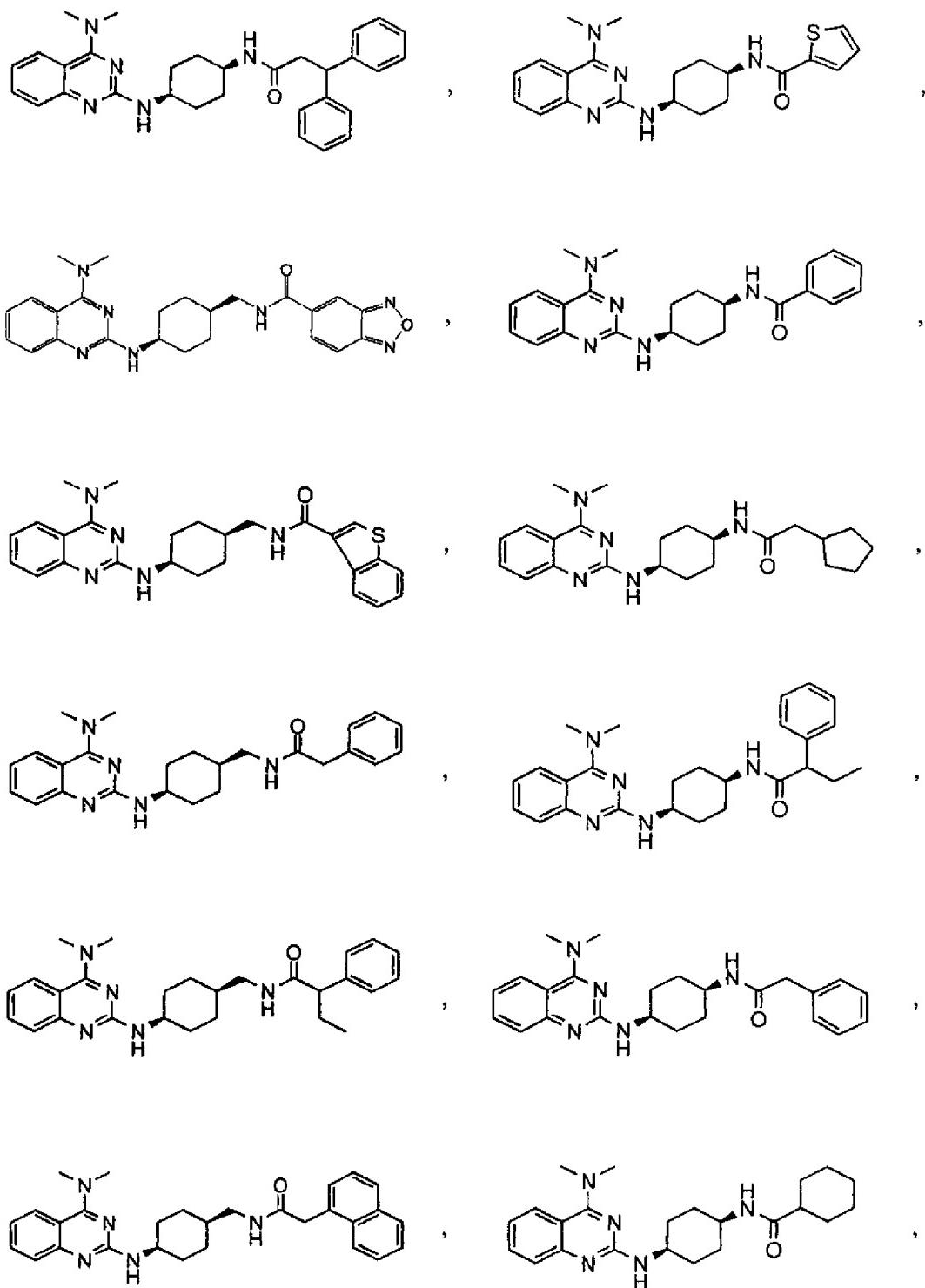
ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

ヘテロシクリルは、9H-キサンテニル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、チエニル、1H-インドリル、キノキサリル、キノリル、またはベンゾチアゾリルであり、

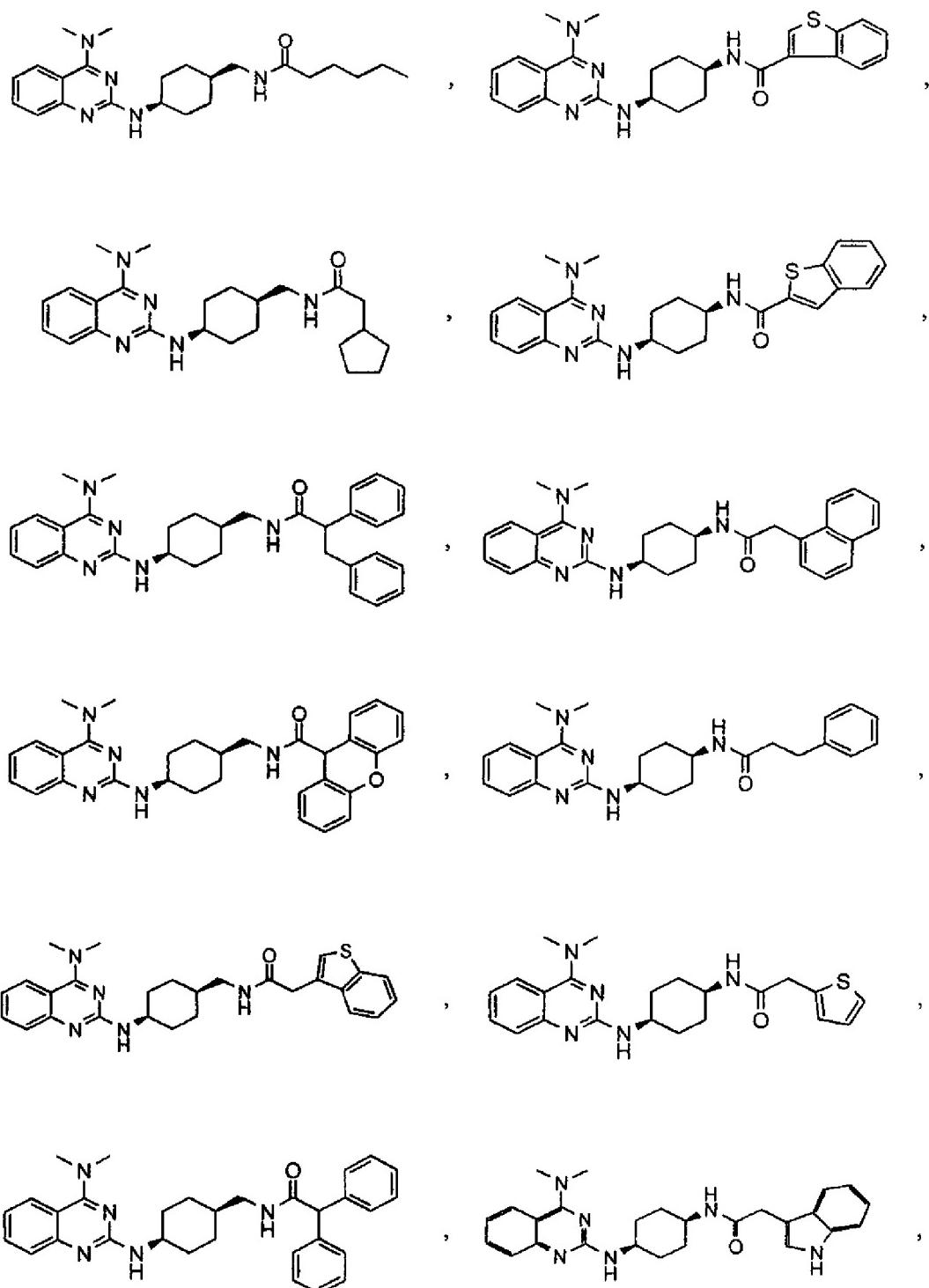
ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式 I の化合物である。

以下の化合物または場合によりその塩が特に好ましい。

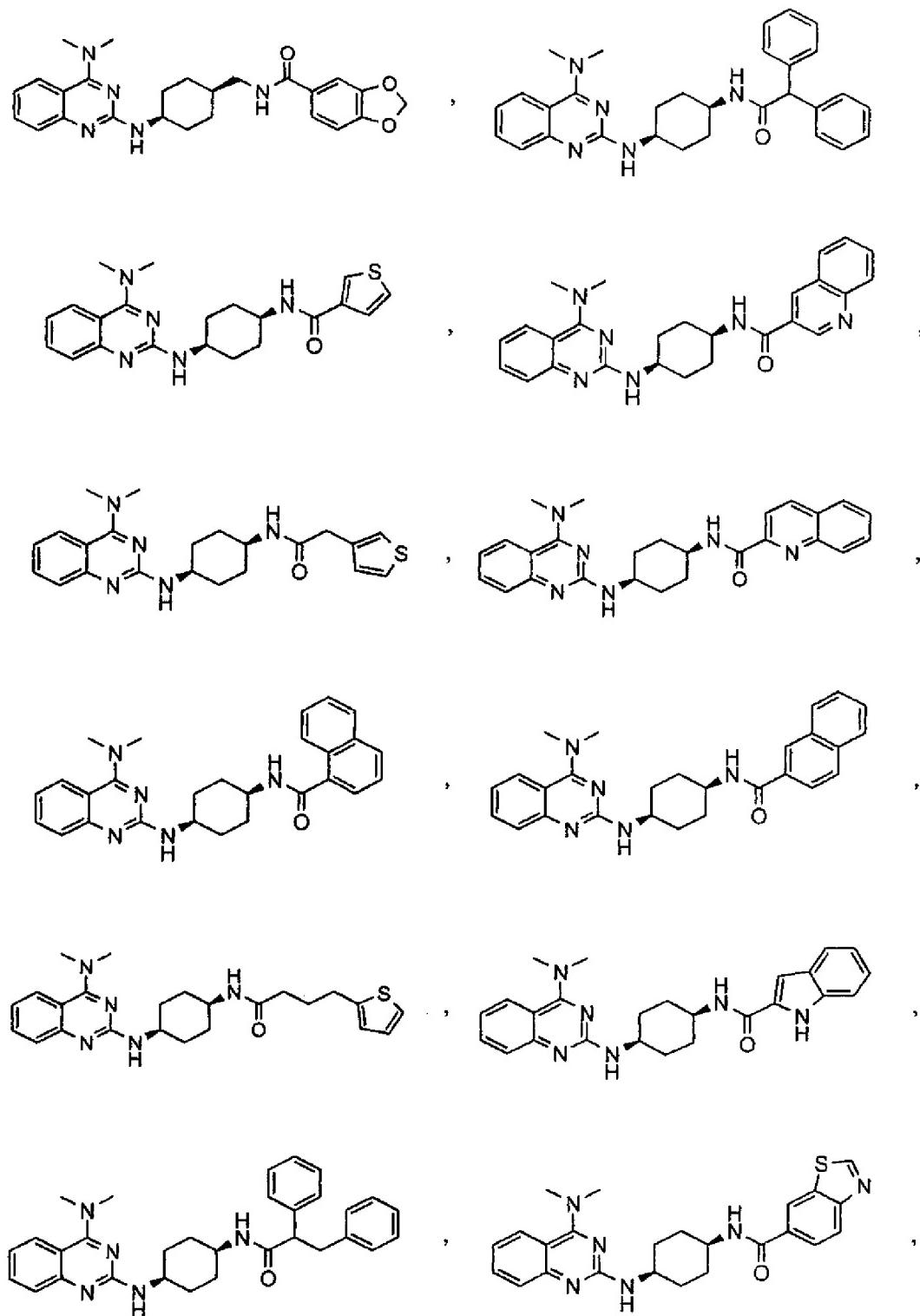
【化37】



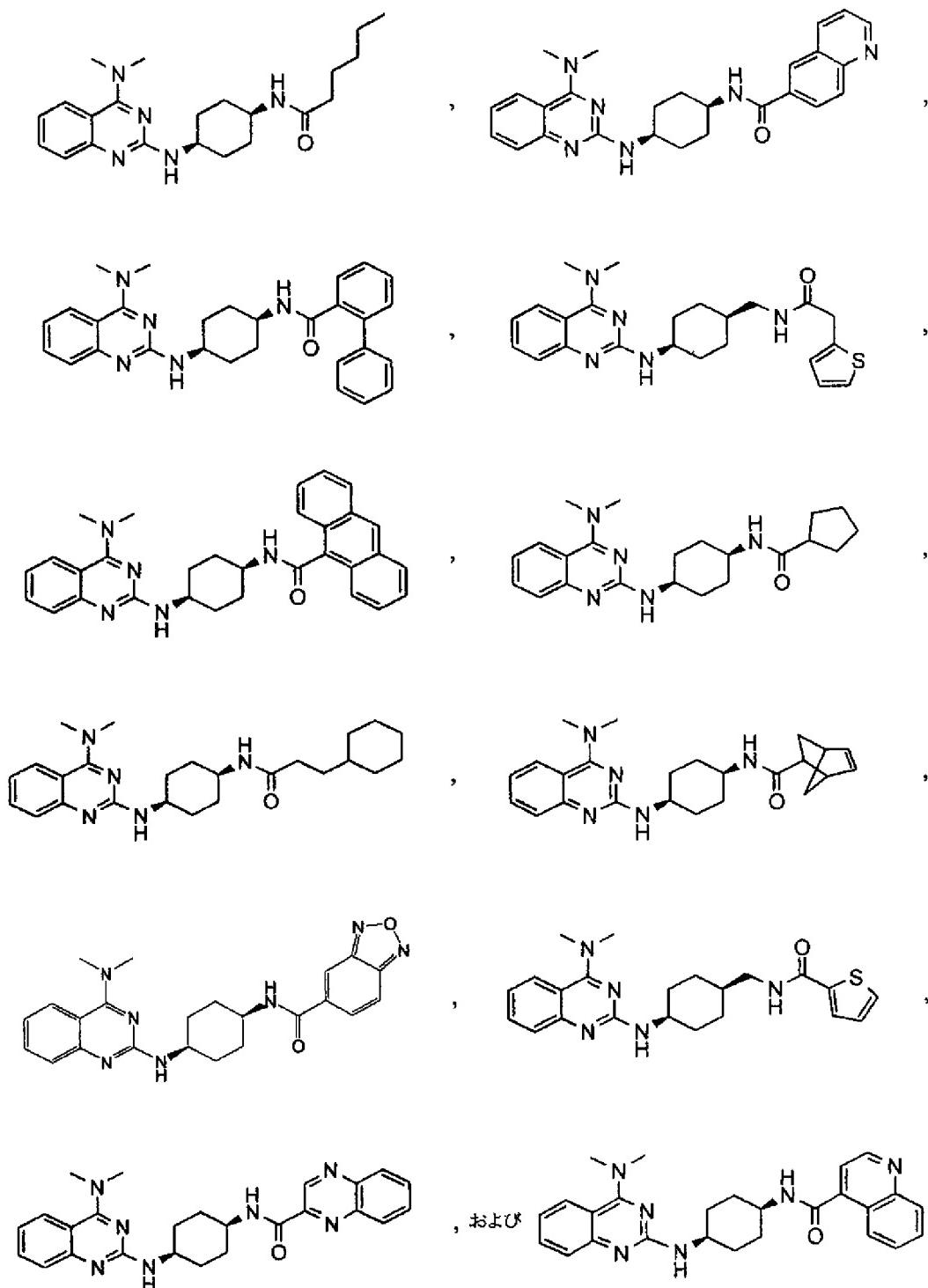
【化38】



【化39】



【化40】



【0062】

本発明の好ましい化合物は、

Qは、式I-Iであり、

 R_1 は、(i) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、

・ハロゲン、

- ・ヒドロキシ、
- ・オキソ、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、
 - ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ニトロ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリール、
 - ・・C₁～C₄ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 - ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・シアノ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・C₁～C₄ アルコキシカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・・ニトロ、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、

【0063】

- ・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・・炭素環式アリールチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・炭素環式アリールスルホニル、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、

- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・C₃～C₆ シクロアルキル、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
- ・カルボシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₂～C₃ アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、
- ・C₁～C₃ アルキルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、

【0064】

- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
- ・ハロゲン、
- ・炭素環式アリール、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・ハロゲン化C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
- ・C₃～C₆ シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0065】

(i i) C₂～C₈ アルケニル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₈ アルケニル、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・ニトロで置換されたヘテロシクリル、

(i i i) C₂～C₄ アルキニル、炭素環式アリールで置換されたC₂～C₄ アルキニル、(i v) C₃～C₆ シクロアルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、

- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキル、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・オキソ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・炭素環式アリール、

(v) C₃～C₆ シクロアルケニル、C₁～C₃ アルキルで置換されたC₃～C₆ シクロアルケニル、

【0066】

(v i) カルボシクリル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、

- ・ヒドロキシ、
- ・ニトロ、

(v i i) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₉ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・オキソ、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノーN—オキシ、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、

- ・・C₁～C₃ アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、

【0067】

- ・C₂～C₃ アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、
- ・C₁～C₉ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルコキシ、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・カルボキシ、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・・ヘテロシクリル、
- ・・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・・・ハロゲン、
- ・・・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
- ・C₂～C₃ アルケニルオキシ、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₄ アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₄ アルキル、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・ヘテロシクリルオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、

【0068】

- ・炭素環式アリールで置換されたS(O)₂O、
- ・カルボキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル
- ・アミノ、
- ・モノーまたはジーC₁～C₄ アルキルアミノ、
- ・シアノで置換されたモノーまたはジーC₁～C₄ アルキルアミノ、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、

- ・炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・ハロゲン化C₁～C₃アルキルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルキルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・C₁～C₇アルキル、
- ・ハロゲン化C₁～C₇アルキル、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0069】

- (v i i i) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・オキソ、
- ・C₁～C₃アルキルカルボニルオキシ、
- ・C₁～C₃アルコキカルボニル、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・ニトロ、
- ・・・ヘテロシクリル、

【0070】

- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃アルキルで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・C₁～C₄アルキルカルボニルアミノ、

- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃アルキルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・C₁～C₃アルコキシカルボニルを表し、

R₂は、-NH₂、-NHNH₂、-NHNHBoc、-N(R_{2a})(R_{2b})、モルホリノ、4-アセチルピペラジル、または4-フェニルピペラジルであり、

ここで、R_{2a}は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

【0071】

R_{2b}は、C₁～C₄アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・アミノ、
- ・-NHBoc、
- ・C₃～C₆シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・-SO₂NH₂、
- ・・ヘテロシクリル、

C₃～C₆シクロアルキル、炭素環式アリール、下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、

または式IVの基、

ここで、Bocは、カルバミン酸tert-ブチルエステルであり、R₃は、C₁～C₃アルキルまたは下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキ

ル、

- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリール、
Lは、式V～X IXから選択され、
ここで、R₄は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

【0072】

R₅は、H、C₁～C₃アルキル、または置換炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルであり、

Yは-(CH₂)_mであり、mは0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、フェナントリル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、9H-フルオレニル、9-オキソーフルオレニル、アセナフチル、アントラキノニル、インダニル、またはインデニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 3-ジオキソ-イソインドリル、1, 3-ジオキソラニル、1H-インドリル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジル、1H-ピロリル、2, 2', 5', 2"-ターチオフェニル、2, 2'-ビチオフェニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソーピロリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセビニル、4H-ベンゾ[1, 3]ジオキシニル、4H-ベンゾピラニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9H-カルバゾリル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、フリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキソラニル、ピペラジル、ピペリジル、ピラゾロ[5, 1-b]チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、またはチオラニルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0073】

本発明の他の好ましい化合物は、

Qは、式IIであり、

R₁は、

(i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・シアノで置換されたモノ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノ-またはジ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・モノ-炭素環式アリールアミノ、
- ・メチルで置換されたモノ-炭素環式アリールアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₄アルキル、

- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・ヒドロキシで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・C₁～C₂アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₂アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

【0074】

- (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₈アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- (i i i) 炭素環式アリールで置換されたC₂～C₄アルキニル、
- (i v) 炭素環式アリールメチルで置換されたシクロヘキシリ、
- (v) カルボシクリル、
- (v i) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・アミノ、
- ・C₁～C₉アルキル、
- ・ハロゲン化C₁～C₉アルキル、
- ・C₁～C₉アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉アルコキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・プロペニルオキシ、
- ・メチルアミノ、
- ・ジ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・シアノで置換されたジ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・メチルチオ、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- (v i i) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・ヒドロキシで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・メトキシ、
- ・C₁～C₂アルコキシカルボニル、
- ・メトキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ハロゲン化メチル、
- ・ヘテロシクリルを表し、

【0075】

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、
Lは、式V a、V I I I a、またはI X aから選択され、
ここで、R₄およびR₅は、HまたはC₁～C₃アルキルから独立に選択され、
Yは、-(CH₂)_mであり、mは、0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、フェナントリル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、9H-フルオレニル、アセナフチル、またはアントラキノニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソピラゾリル、1, 3-ジオキソラニル、1H-インドリル、1H-ピロリル、2, 2', 5', 2"-ターチオフェニル、2, 2'-ビチオフェニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9H-カルバゾリル、9H-キサンテニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキソラニル、ピラゾロ[5, 1-b]チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、2H-ベンゾピラニル、4H-ベンゾ[1, 3]ジオキシニル、アゼチジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、モルホリニル、または2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0076】

本発明の他のより好ましい化合物は、

Qは、式IIであり、

R₁は、

(i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₇アルキル、

- ・メトキシ、

- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、

- ・炭素環式アリールオキシ、

- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、

- ・シアノで置換されたモノーエチルアミノ、

- ・炭素環式アリールで置換されたジーメチルアミノ、

- ・モノー炭素環式アリールアミノ、

- ・メチルで置換されたモノー炭素環式アリールアミノ、

- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、

- ・炭素環式アリール、

- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・・ハロゲン、

- ・・ニトロ、

- ・・C₁～C₄アルキル、

- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄アルキル、

- ・・ヒドロキシで置換されたC₁～C₄アルキル、

- ・・メトキシ、

- ・・ハロゲン化メトキシ、

- ・・炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

(ii) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₇アルケニル、

- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、

- ・炭素環式アリール、

- ・メトキシで置換された炭素環式アリール、

【0077】

(iii) 炭素環式アリールで置換されたブチニル、

(iv) 炭素環式アリールメチルで置換されたシクロヘキシリ、

(v) カルボシクリル、

(vi) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・アミノ、
- ・C₁～C₂アルキル、
- ・ハロゲン化メチル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルコキシ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・・プロペニルオキシ、
 - ・・ジーC₁～C₂アルキルアミノ、
 - ・・シアノで置換されたジーC₁～C₂アルキルアミノ、
 - ・・メチルチオ、
 - ・・ハロゲン化メチルチオ、
- (v i i) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・ヒドロキシで置換されたC₁～C₃アルキル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキル、
- ・メトキシ、
- ・エトキシカルボニル、
- ・メトキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ハロゲン化メチル、
 - ・・ヘテロシクリルを表し、

【0078】

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式XX～XXIIから選択され、

Yは、-(CH₂)_mであり、mは、0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、

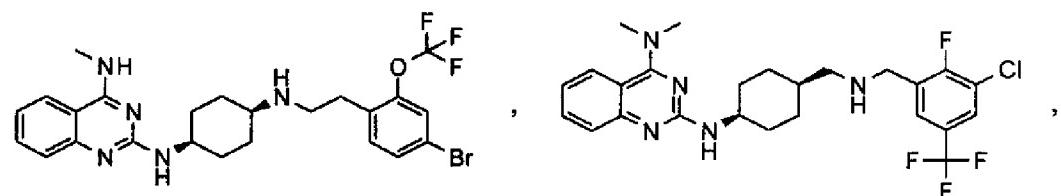
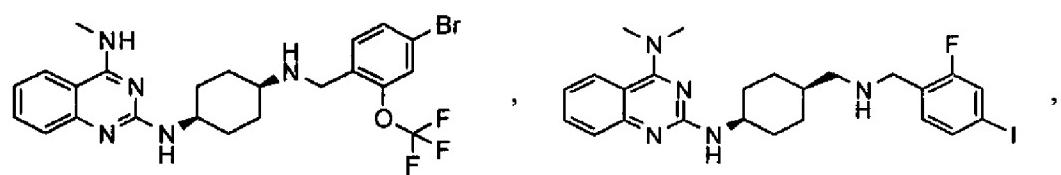
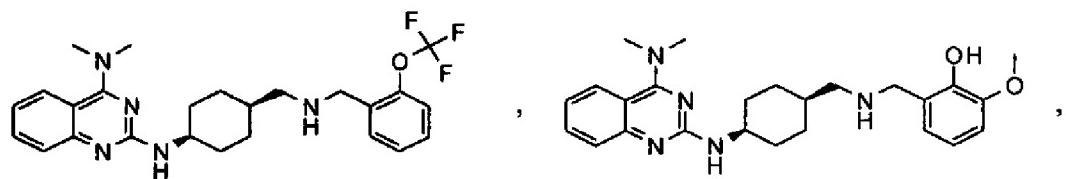
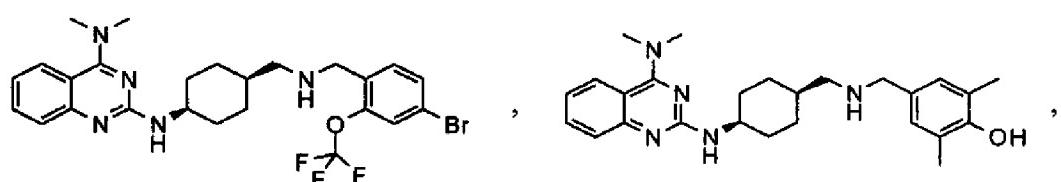
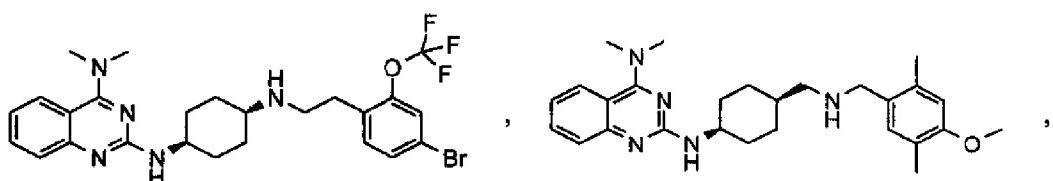
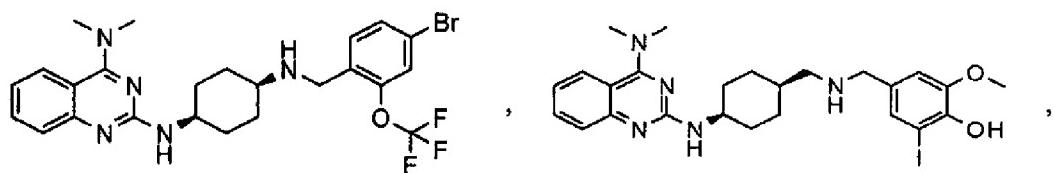
カルボシクリルは、アセナフチルであり、

ヘテロシクリルは、1H-インドリル、1H-ピロリル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、9H-カルバゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、フリル、ピラゾリル、チエニル、4-オキソーベンゾピラニル、アゼチジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、ピリジル、イミダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、またはベンゾ[b]チエニルであり、

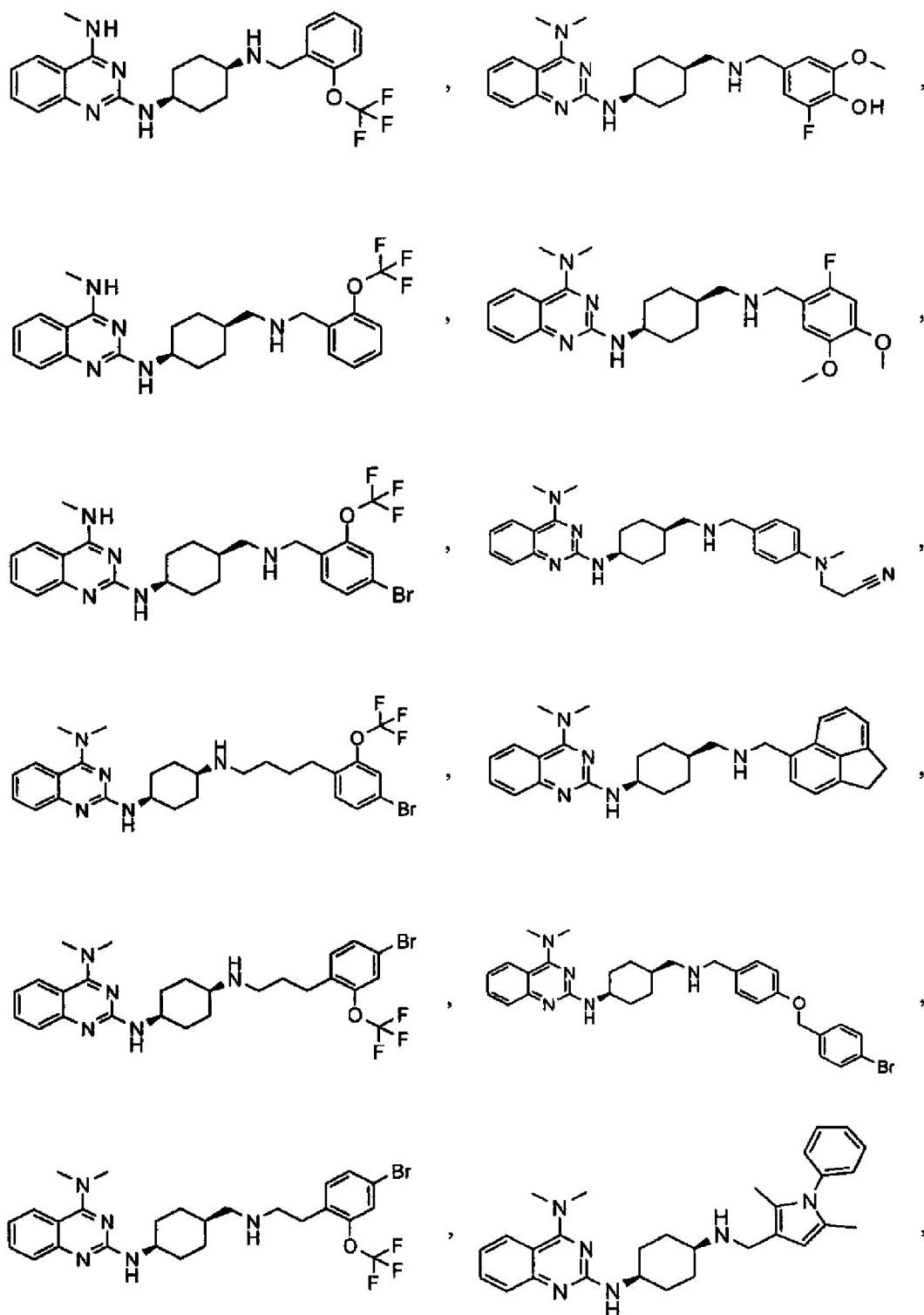
ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

以下の化合物または場合によりその塩が特に好ましい。

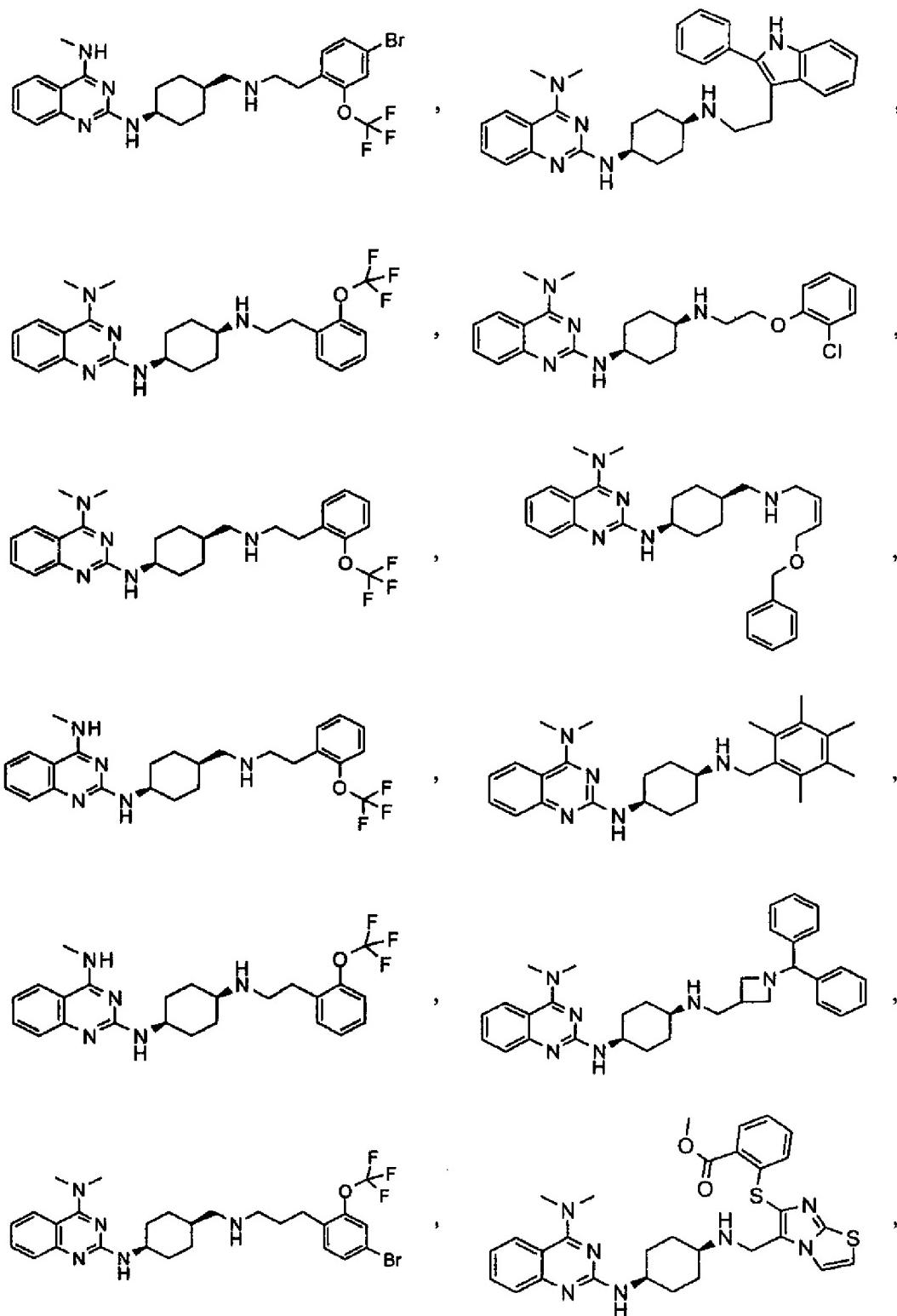
【化41】



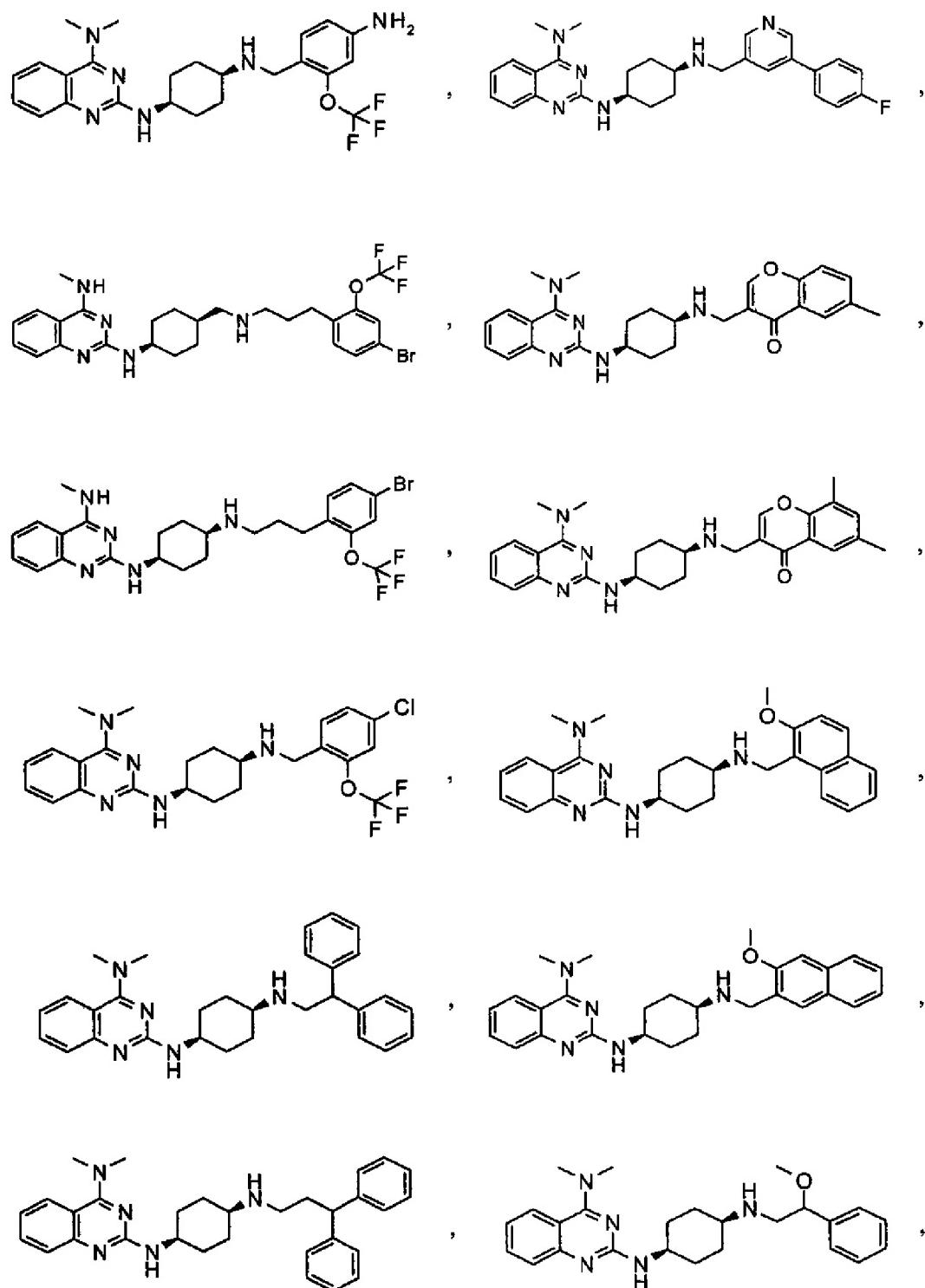
【化42】



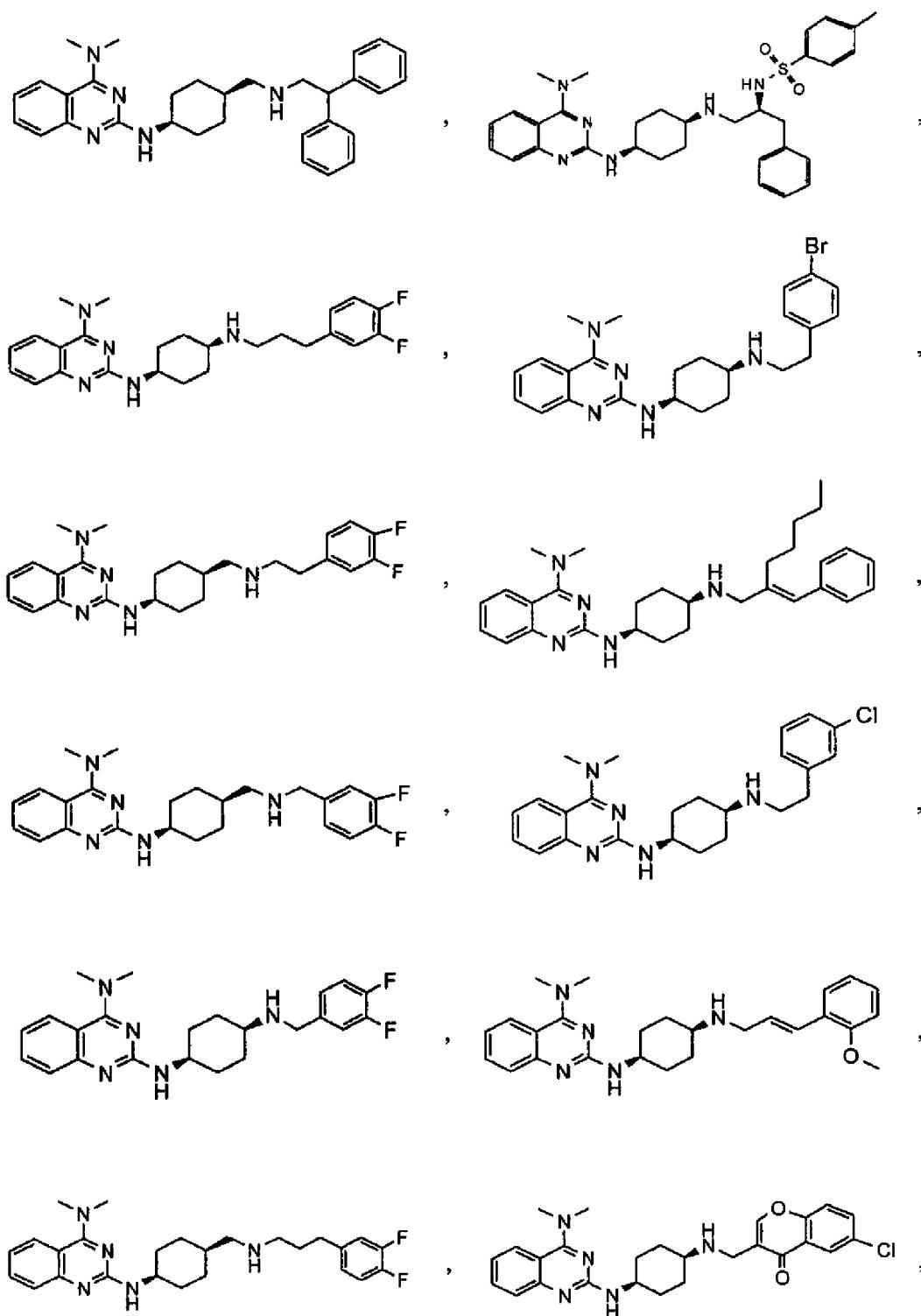
【化43】



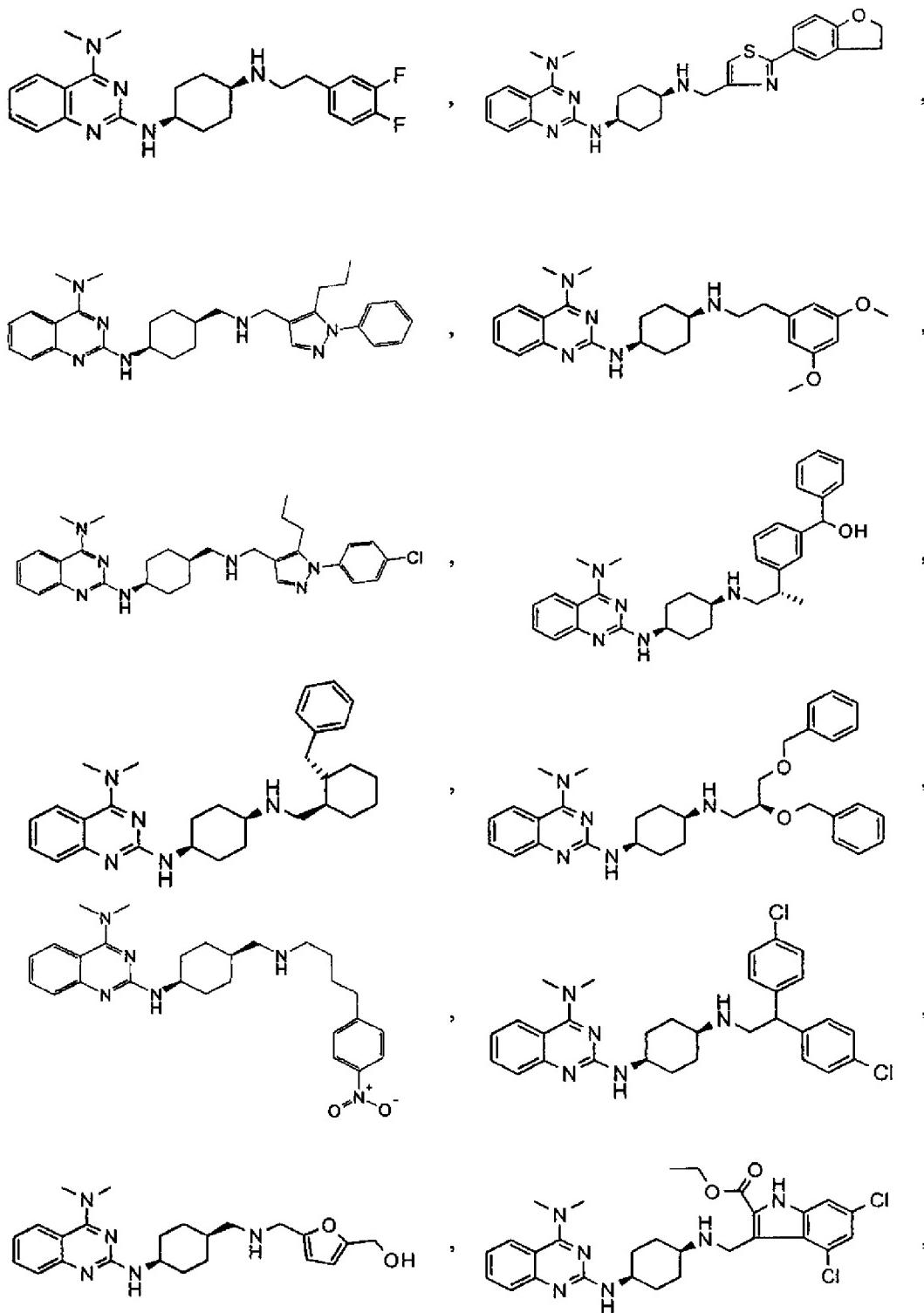
【化44】



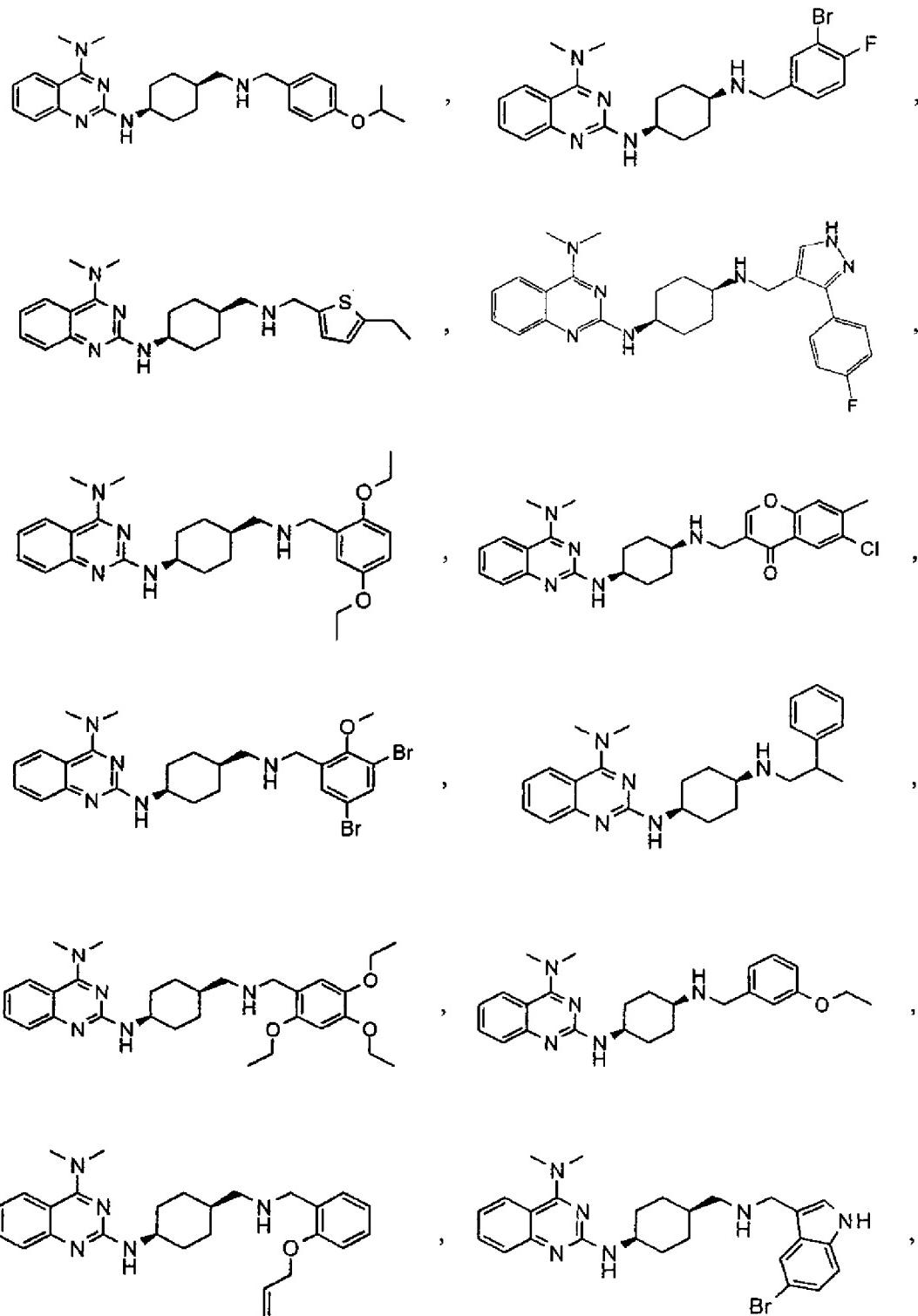
【化45】



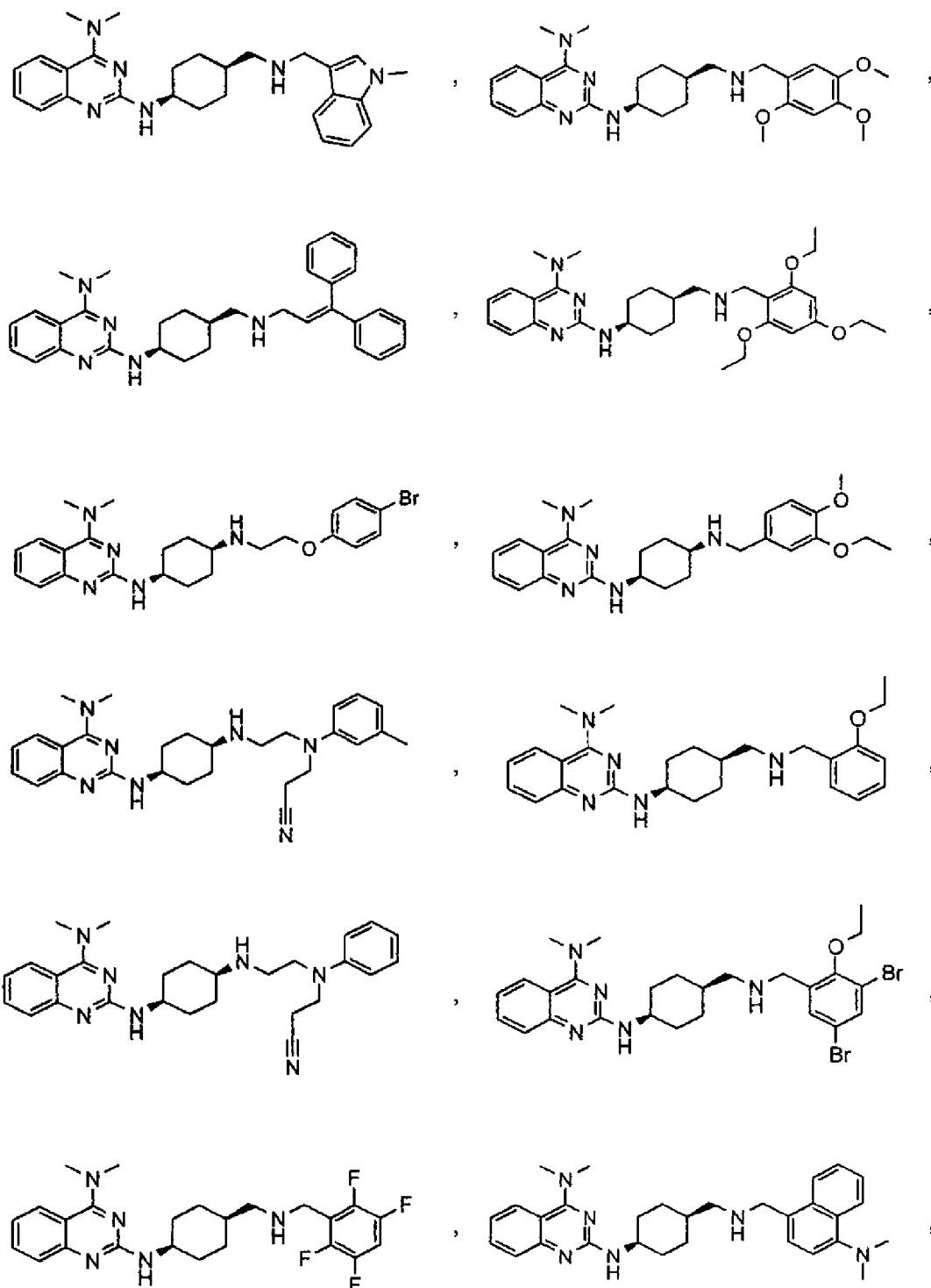
【化46】



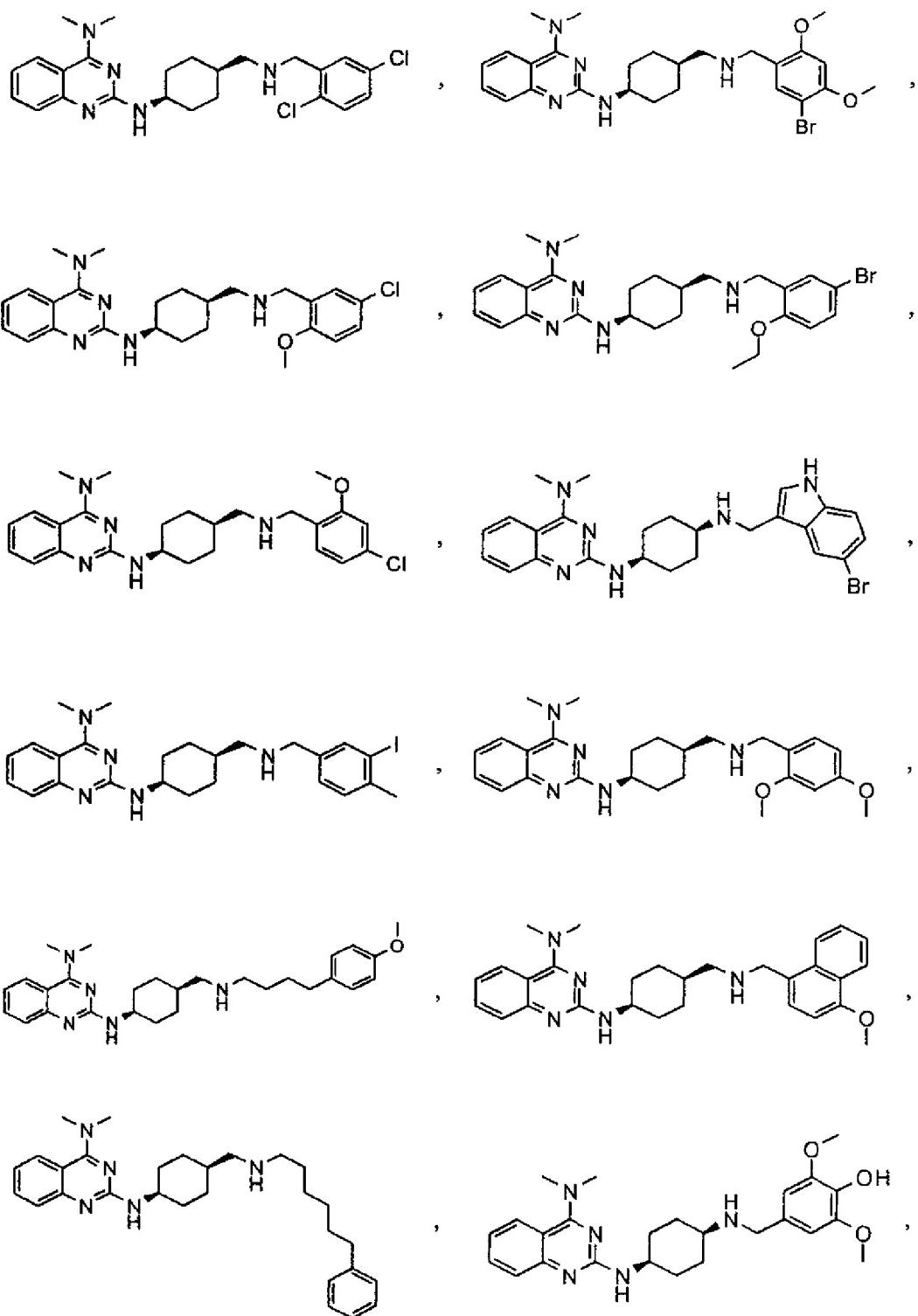
【化47】



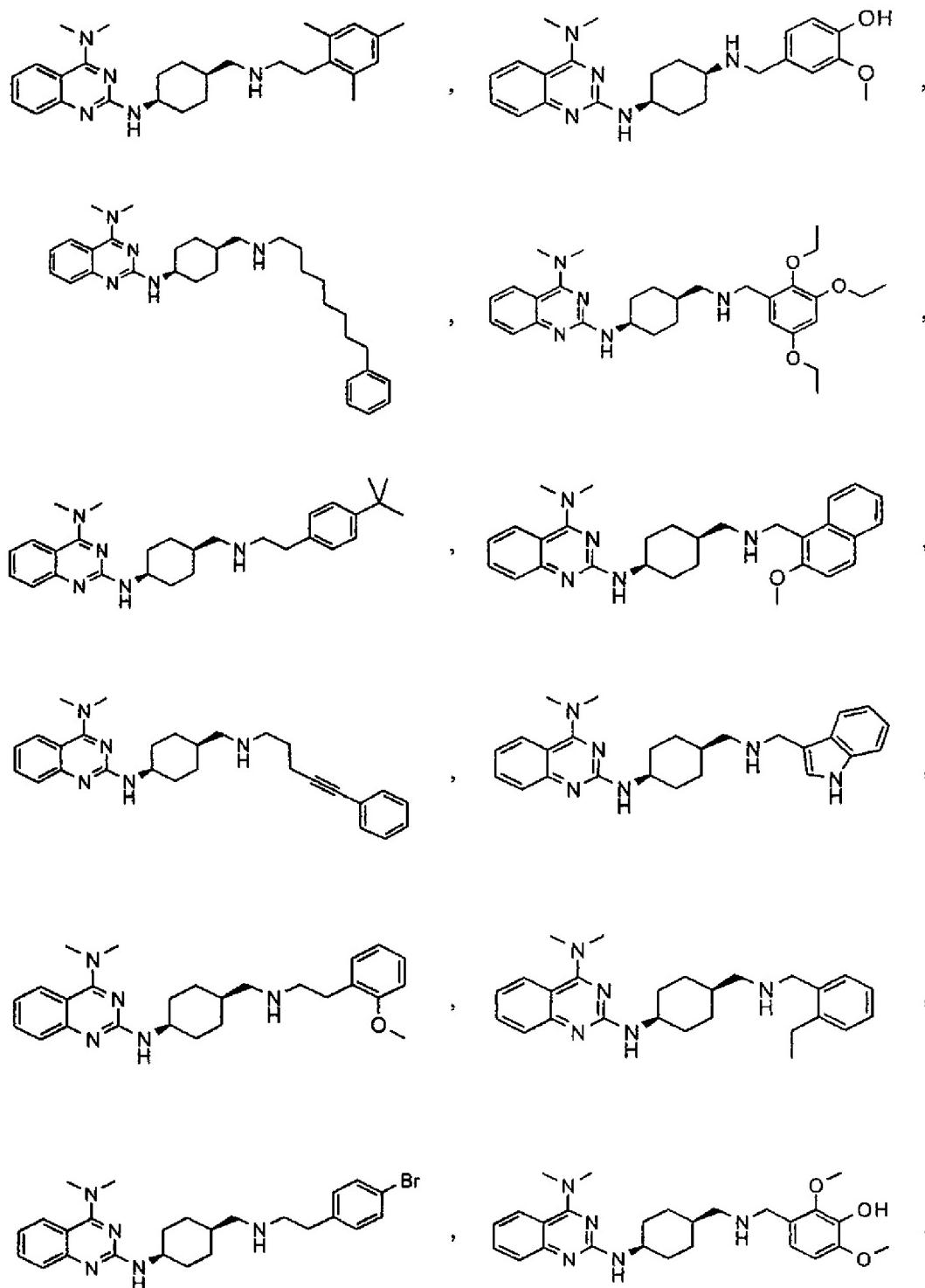
【化48】



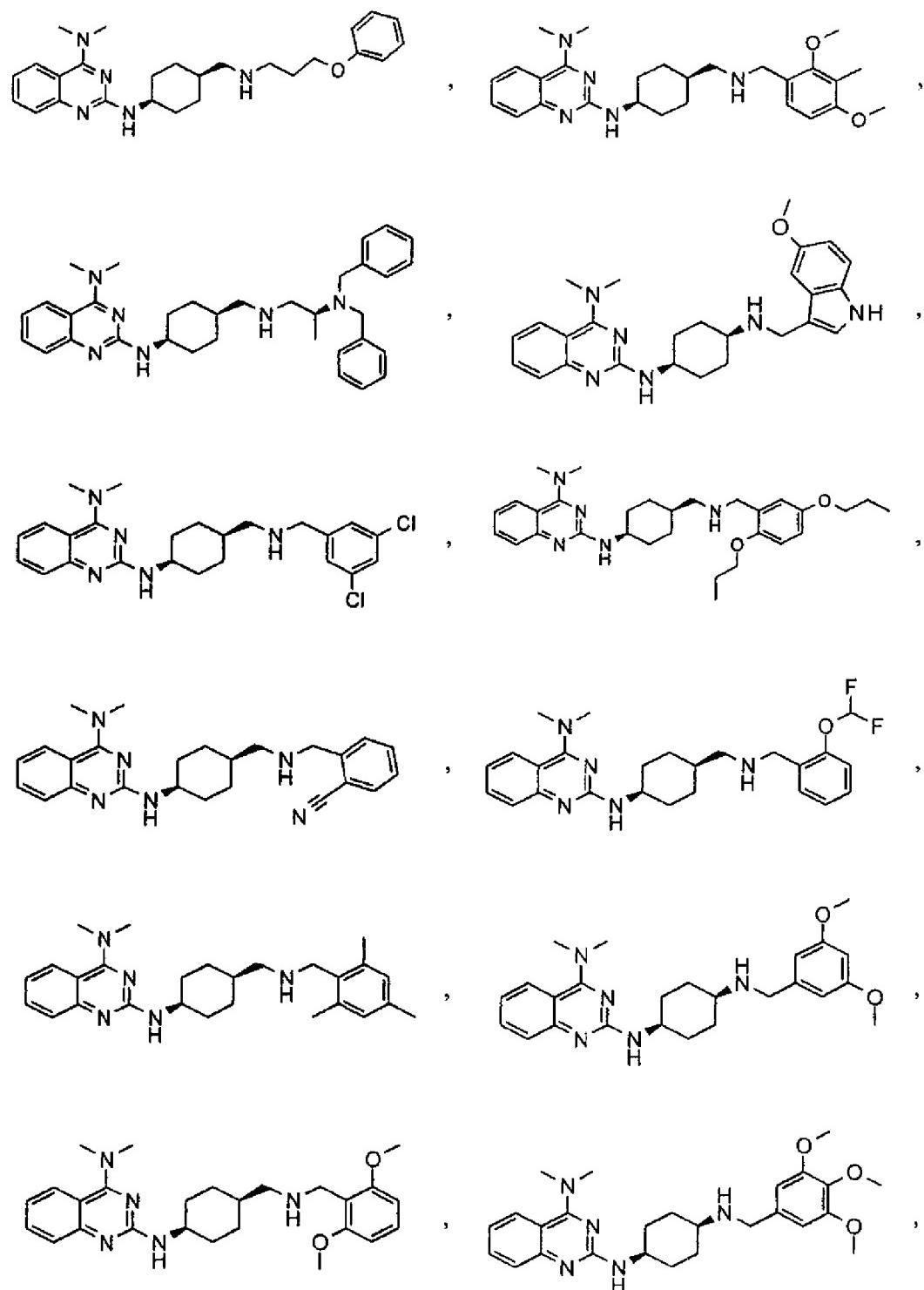
【化49】



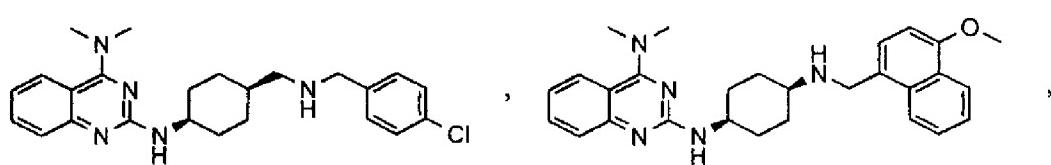
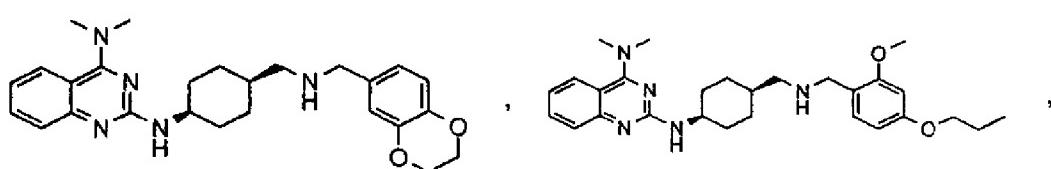
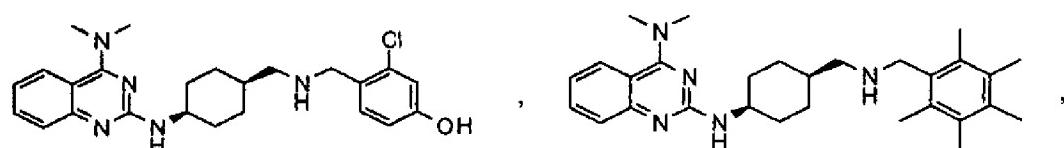
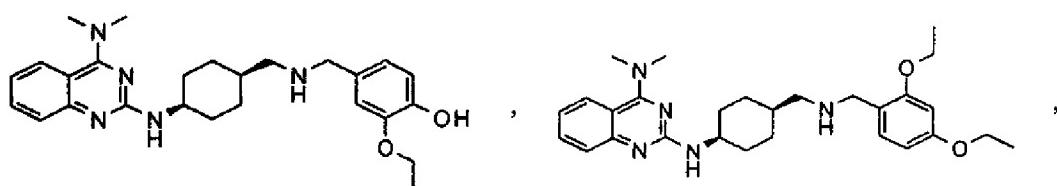
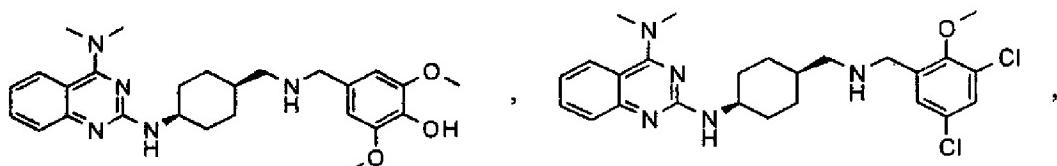
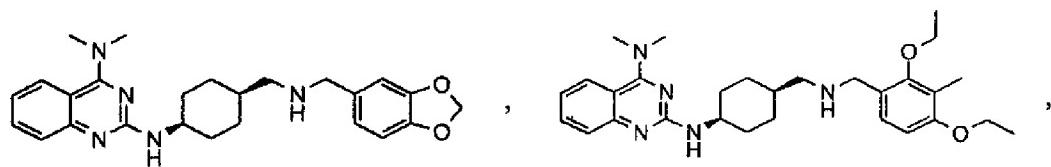
【化50】



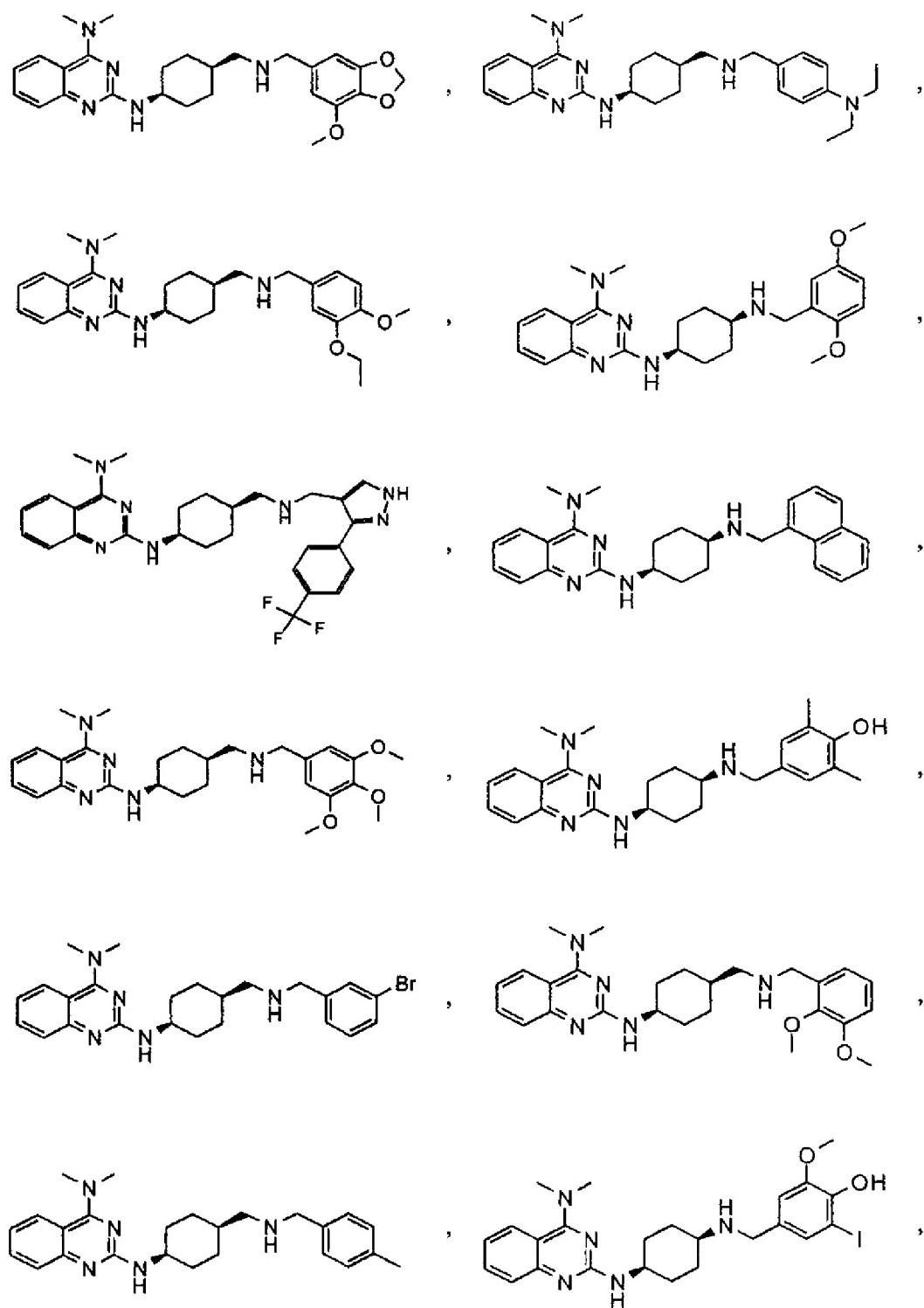
【化51】



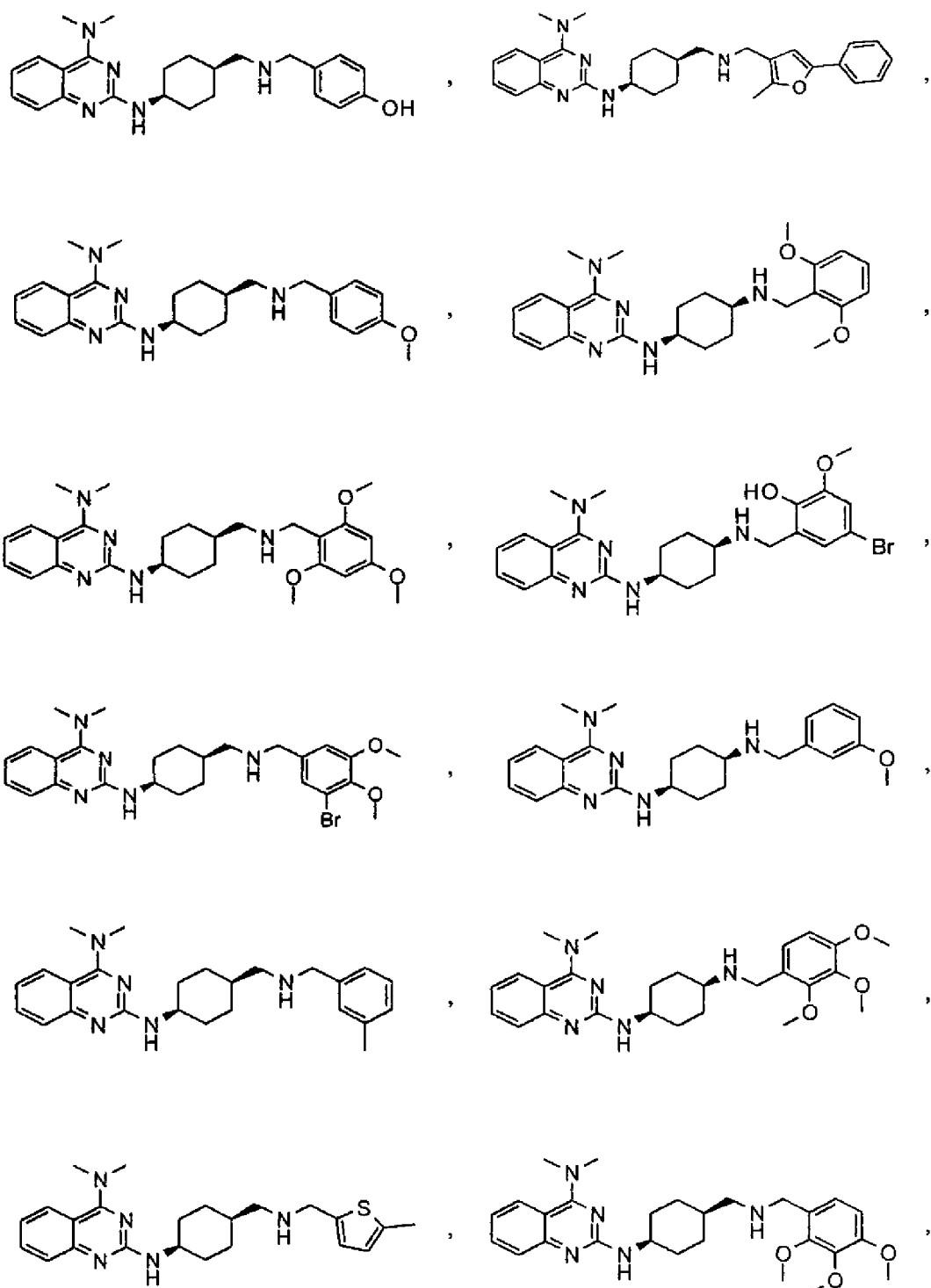
【化52】



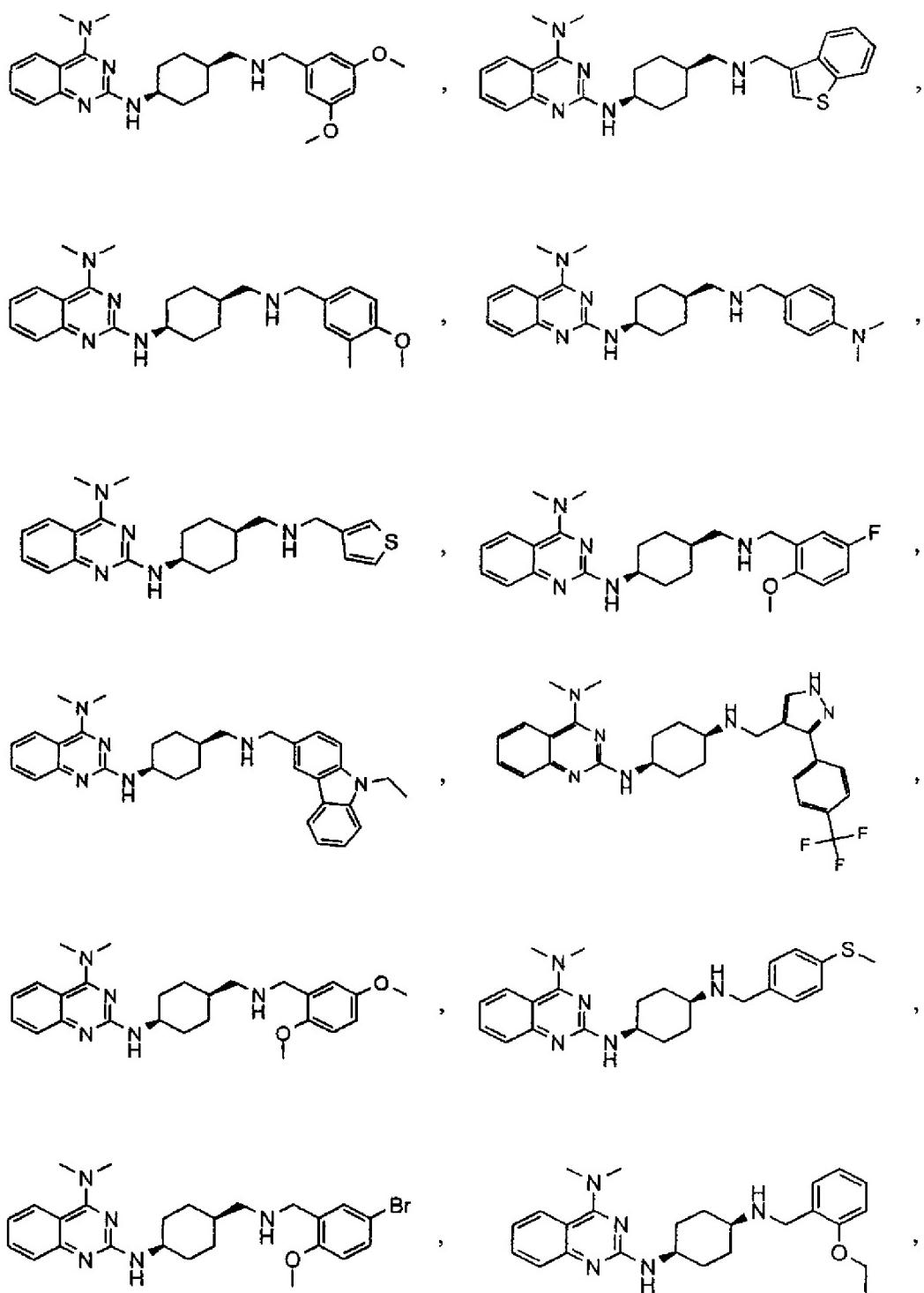
【化53】



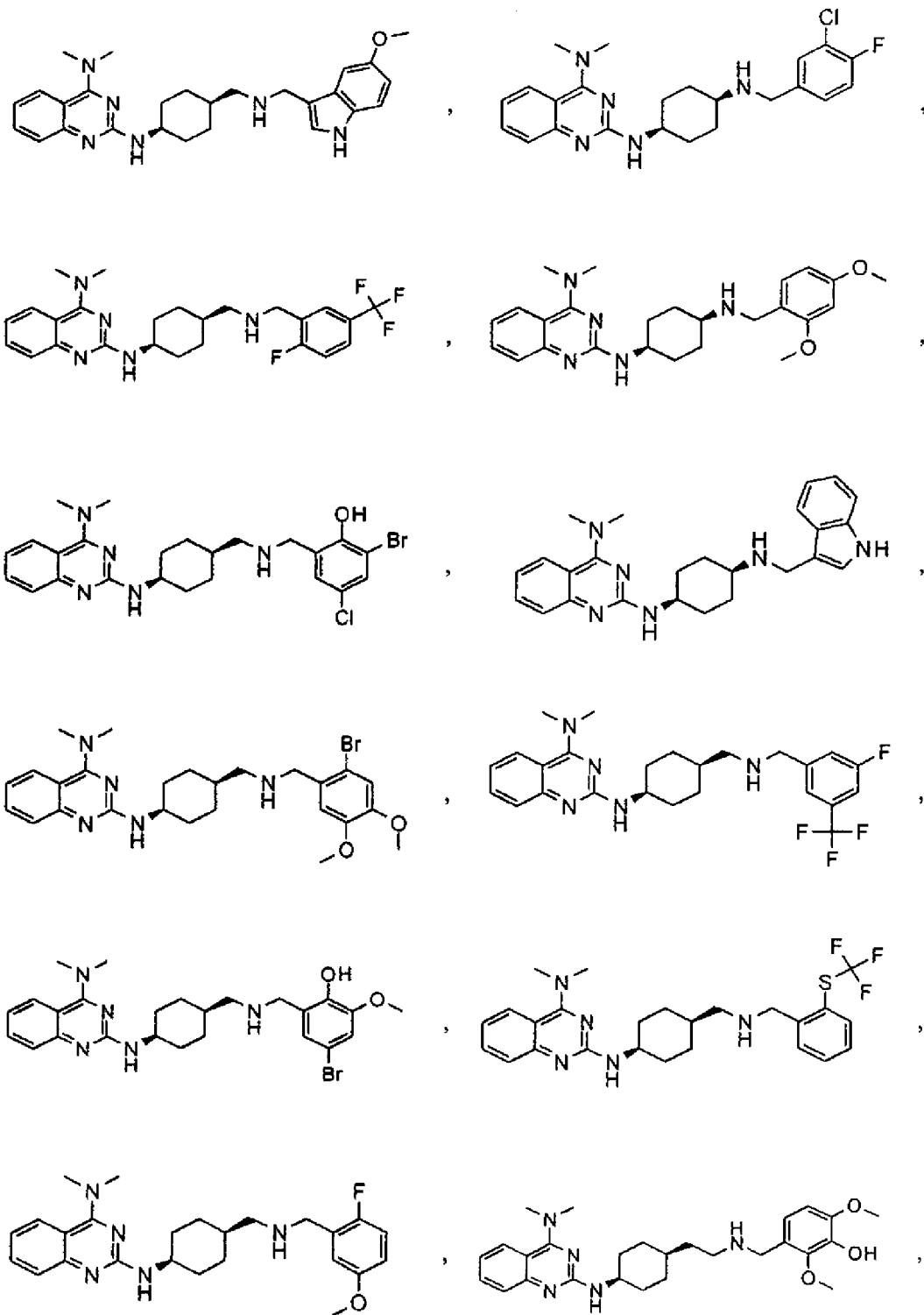
【化54】



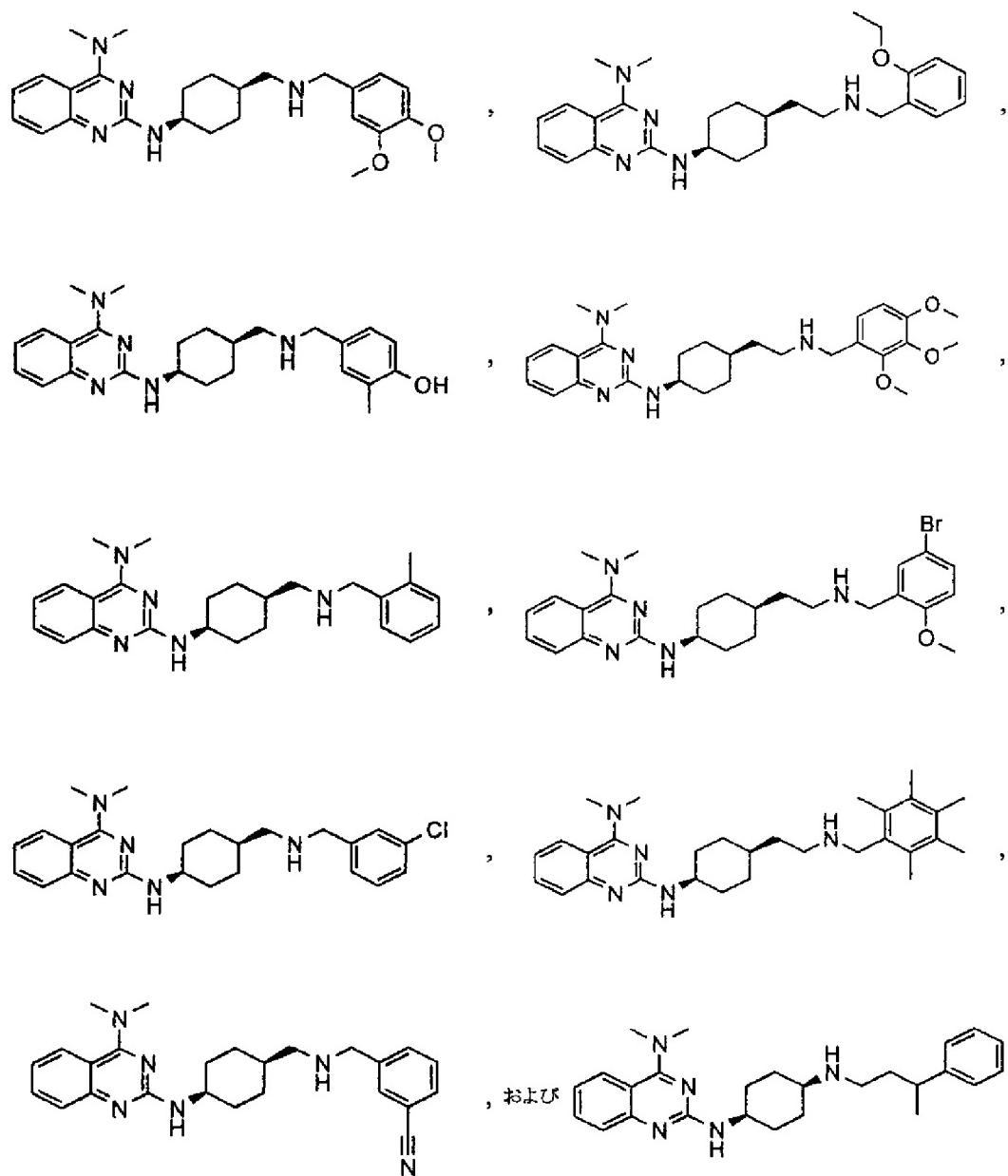
【化55】



【化56】



【化57】



【0079】

本発明の好ましい化合物は、

Qは、式I-Iであり、

R₁は、(1) C₁～C₁₆アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₆アルキル、

・ハロゲン、

・カルボシクリル、

・炭素環式アリール、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・ハロゲン、

・・ニトロ、

・・C₁～C₃アルキル、

・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、

(i i) C₂～C₃アルケニル、

炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃アルケニル、

【0080】

(i i i) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・ハロゲン、

・シアノ、

・ニトロ、

・C₁～C₅アルキル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₅アルキル、

・・ハロゲン、

・・オキソ、

・C₂～C₃アルケニル、

・C₁～C₄アルコキシ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルコキシ、

・・ハロゲン、

・・ヘテロシクリル、

・・ハロゲン化ヘテロシクリル、

・炭素環式アリールオキシ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、

・・ハロゲン、

・・ニトロ、

・・ヘテロシクリルオキシ、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルオキシ、

・・ハロゲン、

・・C₁～C₃アルキル、

・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、

・C₁～C₃アルコキシカルボニル、

・モノーまたはジーC₁～C₄アルキルアミノ、

・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、

・炭素環式アリールジアゾ、

・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノで置換された炭素環式アリールジアゾ、

・C₁～C₃アルキルスルホニル、

・炭素環式アリール、

【0081】

(i v) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

・ハロゲン、

・C₁～C₃アルキル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキル、

・・ハロゲン、

・・オキソ、

・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、

・・ヘテロシクリル、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

・・・ハロゲン、

・・・C₁～C₃アルキル、

・・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、

- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルキルを表し、

【0082】

R₂は、-NHNH₂、-NHNHBoc、-N(R_{2a})(R_{2b})、モルホリノ、4-アセチルピペラジル、または4-フェニルピペラジルであり、

ここで、R_{2a}は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

R_{2b}は、C₁～C₄アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・アミノ、
- ・-NHBoc、
- ・C₃～C₆シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・-SO₂NH₂、
- ・・ヘテロシクリル、

C₃～C₆シクロアルキル、炭素環式アリール、下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、

または式IVの基、

ここで、Bocは、カルバミン酸tert-ブチルエステルであり、R₃は、C₁～C₃アルキルまたは下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキル、

- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリール、

Lは、式V～XIXから選択され、

ここで、R₄は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

【0083】

R₅は、H、C₁～C₃アルキル、または置換炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルであり、

Yは、-S(O)₂-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、

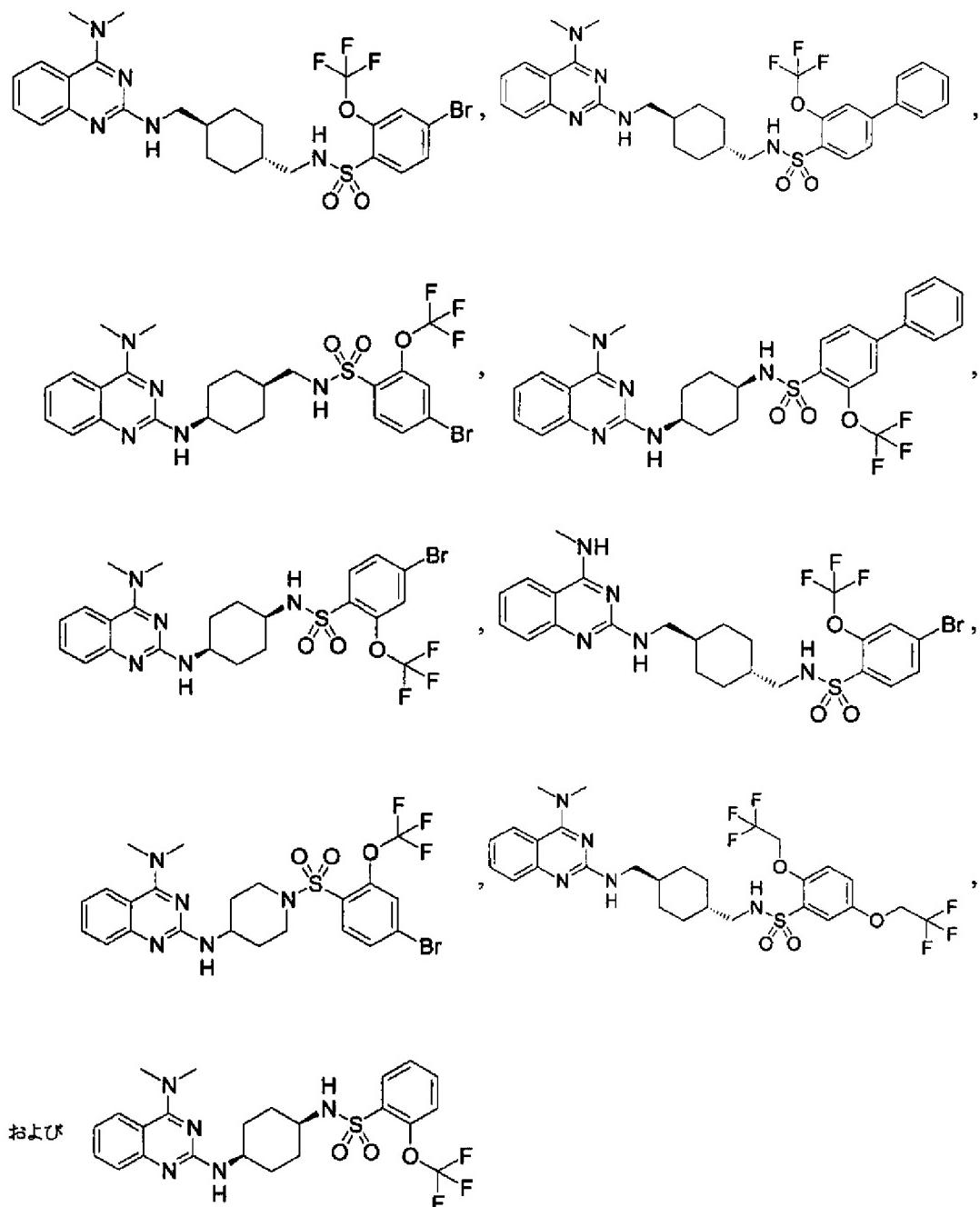
カルボシクリルは、7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプチルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1イソキノリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1H-ピロリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリル、チアゾリル、またはチエニルであり。

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

以下の化合物または場合によりその塩が特に好ましい。

【化58】



【0084】

本発明の好ましい化合物は、

Qは、式IIであり、

R_1 は、H、 $-CO_2^+$ Bu、または $-CO_2^-Bn$ (Bn はベンジル基である)から選択され、

R_2 は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、
 Lは、式XX～XX I Iから選択され、
 Yは、単結合である、式Iの化合物またはその塩である。
 さらに本発明は、G-タンパク質受容体SLC-1を調節する方法を提供しており、これは、SLC-1受容体と本発明の化合物との接触を含む。

【0085】

さらに本発明は、本発明のMCH受容体アンタゴニストを含有する薬剤組成物を提供する。

【0086】

(詳細な説明)

本発明は、MCH受容体アンタゴニスト化合物および、この受容体と1種または複数の本発明の化合物とを接触させることにより、MCH受容体を調節する方法に関する。

【0087】

「アンタゴニスト」という用語は、アゴニスト（例えば、内在性リガンド）と同じ部位で受容体に競合的に結合するが、受容体の活性形により開始される細胞内応答を活性化せず、したがって、アゴニストまたは部分アゴニストによる細胞内応答を阻害することができる成分のことを意味している。アンタゴニストは、アゴニストまたは部分アゴニストの不在下に、基線細胞内応答を減らすことはない。ここで使用する場合、「アゴニスト」という用語は、受容体と結合すると、細胞内応答を活性化するか、膜へのGTP結合を高める成分のことを意味している。本発明の文中では、本発明のMCH受容体アンタゴニストを含有する薬剤組成物は、MCH受容体の活性を調節し、体重を減らし、かつ／または受容者の体重が減るか、かつ／または維持するように、代謝に影響を及ぼすために使用することができる。このような薬剤組成物は、体重増加が、例えば肥満などの疾患および／または異常の1つの構成要素である異常および／または疾患に関連して使用することができる。

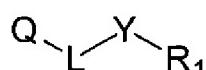
【0088】

ここで使用する場合、「接触」または「接触する」という用語は、インビトロ系またはインビボ系のいずれでも、表されている成分が1つになることを意味している。したがって、MCH受容体と本発明の化合物との「接触」には、本発明の化合物をMCH受容体を有する動物に投与すること、さらに例えば、本発明の化合物を、MCH受容体を含有する細胞またはさらに精製された製剤を含有するサンプルに導入することが含まれる。

【0089】

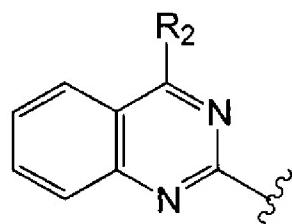
本発明の化合物には、以下に示す式Iを有するものが含まれる。

【化59】

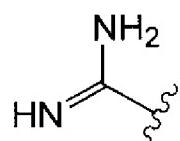


I

【化60】



II



III

【0090】

R₁ は、(i) C₁ ~ C₁₆ アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₁₆ アルキル、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・オキソ、
- ・C₁ ~ C₃ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₃ アルコキシ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁ ~ C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁ ~ C₃ アルキルカルボニルオキシ、
- ・カルボシクリルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・C₁ ~ C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリール、
- ・・C₁ ~ C₄ アルキル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₄ アルキル、
- ・・・オキソ、
- ・・・モノーまたはジーC₁ ~ C₃ アルキルアミノ、
- ・・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁ ~ C₃ アルキルアミノ、
- ・・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁ ~ C₃ アルキルアミノ、
- ・・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、

【0091】

- ・ヘテロシクリルオキシ、
- ・C₁ ~ C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリルーエチリデンアミノオキシ、
- ・C₁ ~ C₃ アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁ ~ C₃ アルコキシカルボニル、
- ・モノーまたはジーC₁ ~ C₃ アルキルアミノカルボニル、
- ・モノーまたはジーC₁ ~ C₃ アルキルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジーC₁ ~ C₃ アルキルアミノ、
- ・・シアノ、

- ・・炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・C₁～C₄ アルコキシカルボニルアミノ、
- ・ヘテロシクリルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、

【0092】

- ・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃ アルキル、

【0093】

- ・C₃～C₆ シクロアルキル、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
- ・C₃～C₆ シクロアルケニル、
- ・カルボシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃ アルキル、

··· C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 ··· C₂ ~ C₃ アルケニル、
 ··· 炭素環式アリールで置換された C₂ ~ C₃ アルケニル、
 ··· C₁ ~ C₃ アルキルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換された C₂ ~ C₃ アルケニル、
 ··· 炭素環式アリール、
 ··· 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 ··· ハロゲン、
 ··· ヒドロキシ、
 ··· ニトロ、
 ··· C₁ ~ C₄ アルキル、
 ··· 下記のものから独立に選択された置換基で置換された C₁ ~ C₄ アルキル、
 ··· ハロゲン、
 ··· ヒドロキシ、
 ··· オキソ、
 ··· 炭素環式アリール、
 ··· ヘテロシクリル、
 ··· モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 ··· 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 ··· ハロゲン、
 ··· ニトロ、
 ··· C₁ ~ C₃ アルキル、
 ··· C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 ··· ハロゲン化 C₁ ~ C₃ アルコキシ、

【0094】

··· C₁ ~ C₄ アルコキシ、
 ··· 下記のものから独立に選択された置換基で置換された C₁ ~ C₄ アルコキシ、
 ··· ハロゲン、
 ··· 炭素環式アリール、
 ··· 炭素環式アリールオキシ、
 ··· C₁ ~ C₃ アルコキシカルボニル、
 ··· C₁ ~ C₃ アルキルカルボニルオキシ、
 ··· モノーまたはジー C₁ ~ C₃ アルキルアミノ、
 ··· モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 ··· ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 ··· モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 ··· 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 ··· ハロゲン、
 ··· ニトロ、
 ··· C₁ ~ C₃ アルキル、
 ··· C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 ··· ハロゲン化 C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 ··· メルカプト、
 ··· C₁ ~ C₃ アルキルチオ、
 ··· ハロゲン化 C₁ ~ C₃ アルキルチオ、
 ··· C₁ ~ C₃ アルキルスルホニル、
 ··· C₃ ~ C₆ シクロアルキル、
 ··· 炭素環式アリール、

- ・・ヘテロシクリル、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0095】

(i i) C₂～C₈アルケニル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₈アルケニル、

- ・ハロゲン、
- ・オキソ、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、

【0096】

(i i i) C₂～C₄アルキニル、

炭素環式アリールで置換されたC₂～C₄アルキニル、

(i v) C₃～C₆シクロアルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆シクロアルキル、

- ・C₁～C₃アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキル、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・オキソ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリール、

(v) C₃～C₆シクロアルケニル、

C₁～C₃アルキルで置換されたC₃～C₆シクロアルケニル、

(v i) カルボシクリル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、

- ・ヒドロキシ、
- ・ニトロ、

【0097】

(v i i) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₉アルキル、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉アルキル、

- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・オキソ、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノーN-オキシ、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・カルボシクリルイミノ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたカルボシクリルイミノ、
- ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・C₁～C₃アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・C₁～C₃アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・炭素環式アリール、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・・・ハロゲン、
- ・・・C₁～C₃アルキル、
- ・・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃アルキルで置換されたヘテロシクリル、

【0098】

- ・C₂～C₃アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃アルケニル、
- ・C₁～C₉アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉アルコキシ、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・カルボキシ、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・ヘテロシクリル、
- ・・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ . . . ハロゲン、
- ・ . . . C₁ ~ C₃ アルキル、
- ・ . . . ハロゲン化C₁ ~ C₃ アルキル、
- ・ C₂ ~ C₃ アルケニルオキシ、
- ・ C₁ ~ C₃ アルキルカルボニルオキシ、
- ・ 炭素環式アリールオキシ、
- ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・ ハロゲン、
- ・ ニトロ、
- ・ C₁ ~ C₄ アルキル、
- ・ ハロゲン化C₁ ~ C₄ アルキル、
- ・ C₁ ~ C₃ アルコキシ、
- ・ ヘテロシクリルオキシ、
- ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・ ハロゲン、
- ・ C₁ ~ C₃ アルキル、
- ・ ハロゲン化C₁ ~ C₃ アルキル、

【0099】

- ・ 炭素環式アリールで置換されたS(O)₂O、
- ・ カルボキシ、
- ・ C₁ ~ C₃ アルコキシカルボニル、
- ・ モノーまたはジ-C₁ ~ C₃ アルキルアミノカルボニル、
- ・ 炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジ-C₁ ~ C₃ アルキルアミノカルボニル、
- ・ モノーまたはジ-炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・ C₁ ~ C₃ アルキルで置換されたモノーまたはジ-炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・ アミノ、
- ・ モノーまたはジ-C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、
- ・ シアノで置換されたモノーまたはジ-C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、
- ・ モノーまたはジ-炭素環式アリールアミノ、
- ・ C₁ ~ C₃ アルキニルカルボニルアミノ、
- ・ 炭素環式アリールで置換されたC₁ ~ C₃ アルキニルカルボニルアミノ、
- ・ 炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ C₁ ~ C₃ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ 炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ C₁ ~ C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ ハロゲン化C₁ ~ C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ 炭素環式アリールジアゾ、
- ・ モノーまたはジ-C₁ ~ C₃ アルキルアミノで置換された炭素環式アリールジアゾ、
- ・ C₁ ~ C₃ アルキルチオ、
- ・ ハロゲン化C₁ ~ C₃ アルキルチオ、
- ・ 炭素環式アリールチオ、
- ・ 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ ハロゲン、
- ・ シアノ、
- ・ C₁ ~ C₃ アルキル、
- ・ ヘテロシクリルチオ、
- ・ C₁ ~ C₃ アルキルスルホニル、

- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・C₁～C₇アルキル、
- ・ハロゲン化C₁～C₇アルキル、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0100】

- (viii) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・シアノ、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₄アルキル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
 - ・ハロゲン、
 - ・ヒドロキシ、
 - ・オキソ、
 - ・C₁～C₃アルキルカルボニルオキシ、
 - ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、
 - ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
 - ・C₁～C₃アルキルチオ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
 - ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ニトロ、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・ハロゲン、
 - ・C₁～C₃アルキル、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、

【0101】

- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・C₁～C₄アルキルカルボニルアミノ、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・C₁～C₃アルケニルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、

- ・ハロゲン化炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₄ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・ニトロ、
 - ・C₁～C₃ アルキル、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 - ・ハロゲン、
 - ・C₁～C₃ アルキル、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・C₁～C₃ アルコキシカルボニルを表し、

【0102】

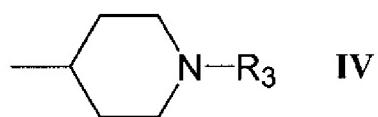
R₂ は、-NHNH₂、-NHNHB₀C、-N(R_{2a})(R_{2b})、モルホリノ、4-アセチルピペラジル、または4-フェニルピペラジルであり、

ここで、R_{2a} は、H または C₁～C₃ アルキルであり、

R_{2b} は、C₁～C₄ アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換された C₁～C₄ アルキル、

- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・アミノ、
- ・-NHB₀C、
- ・C₃～C₆ シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・C₁～C₃ アルキル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・-SO₂NH₂、
 - ・ヘテロシクリル、
- C₃～C₆ シクロアルキル、炭素環式アリール、下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- または式IVの基であり、

【化61】

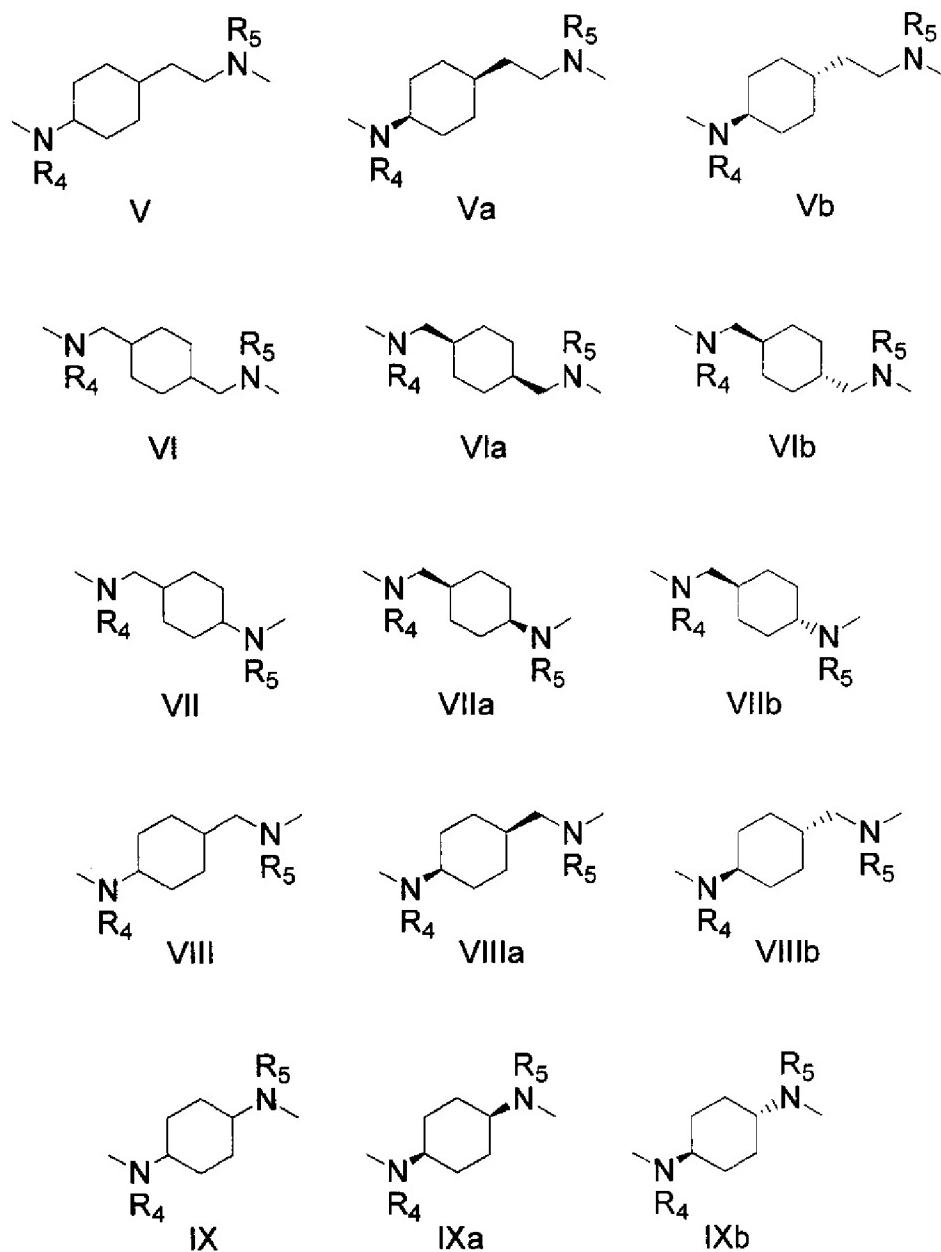


【0103】

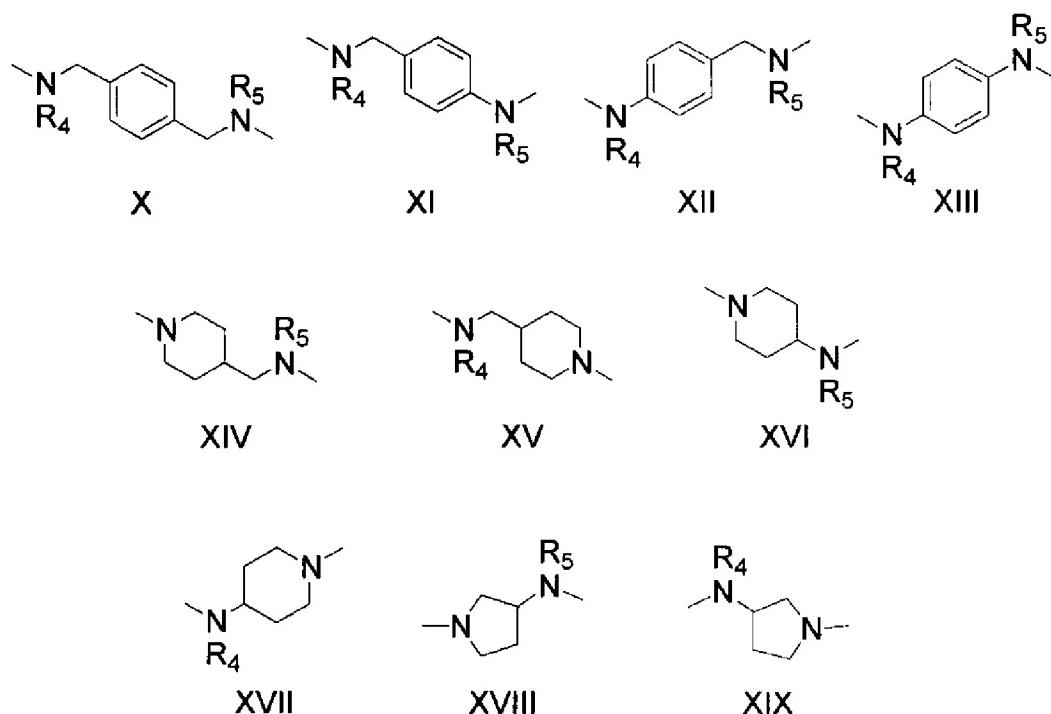
ここで、 BOC はカルバミン酸 tert -ブチルエステルであり、 R_3 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルまたは下記のものから独立に選択された置換基で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであります。

- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシで置換された炭素環式アリール、
- Lは、式V～XIXから選択され、

【化62】



【化63】



【0104】

ここで、R₄ は、HまたはC₁～C₃ アルキルであり、

R₅ は、H、C₁～C₃ アルキル、または置換炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルであり、

Yは、-S(O)₂-、-C(O)-、または-(CH₂)_m であり、

mは、0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、ビフェニル、またはフェナントリルであり、

カルボシクリルは、10, 11-ジヒドロ-5-オキソ-ジベンゾ[a, d]シクロヘプチル、1-オキソ-インダニル、7, 7-ジメチル-2-オキソ-ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、9H-フルオレニル、9-オキソ-フルオレニル、アセナフチル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、インダニル、インデニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ソキノリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 3-ジオキソ-1ソインドリル、1, 3-ジオキソラニル、1H-インドリル、1H-ビロロ[2, 3-c]ピリジル、1H-ピロリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 2', 5', 2"-ターチオフェニル、2, 2'-ビチオフェニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1ソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-ピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-ベンゾピラニル、2-オキソ-ピロリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、4H-ベンゾ[1, 3]ジオキシニル、4H-ベンゾピラニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1ソインドリル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1-フタラジニル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9, 10, 10-トリオキソ-1チオキサンテニル、9H-カルバゾリル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾ

リル、シンノリル、フリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキサゾリル、オキソラニル、ピペラジル、ピペラゾロ[5, 1-b]チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、テトラヒドロ-チエニル、またはベンゾフラニルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。

【0105】

本発明の好ましい化合物は、

Qは、式I-Iであり、

R₁は、

(i) C₁～C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

- ・ハロゲン、
- ・オキソ、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、
- ・C₁～C₃アルキルカルボニルオキシ、
- ・カルボシクリルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₄アルキル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・・オキソ、
- ・・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・ヘテロシクリルオキシ、
- ・C₁～C₃アルキルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・モノ-またはジ-C₁～C₃アルキルアミノカルボニル、
- ・モノ-またはジ-炭素環式アリールアミノ、
- ・ヒドロキシで置換されたモノ-またはジ-炭素環式アリールアミノ、
- ・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・ヘテロシクリル、

【0106】

- ・C₁～C₄アルコキシカルボニルアミノ、
- ・ヘテロシクリルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃アルキル、

· · モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 · C₁～C₃ アルキルチオ、
 · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 · · モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 · · ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 · · 炭素環式アリール、
 · · 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 · · · ハロゲン、
 · · · C₁～C₃ アルコキシ、
 · 炭素環式アリールチオ、
 · 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
 · · ハロゲン、
 · · C₁～C₃ アルキル、
 · 炭素環式アリールスルホニル、
 · ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
 · ヘテロシクリルチオ、
 · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルチオ、
 · · ニトロ、
 · · C₁～C₃ アルキル、
【0107】

· C₃～C₆ シクロアルキル、
 · C₁～C₃ アルキルで置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
 · C₃～C₆ シクロアルケニル、
 · カルボシクリル、
 · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
 · · ハロゲン、
 · · C₁～C₃ アルキル、
 · · C₁～C₃ アルコキシ、
 · · C₂～C₃ アルケニル、
 · · 炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、
 · · C₁～C₃ アルキルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、
 · 炭素環式アリール、
 · 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 · · ハロゲン、
 · · ヒドロキシ、
 · · ニトロ、
 · · C₁～C₄ アルキル、
 · · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 · · · オキソ、
 · · · 炭素環式アリール、
 · · · ヘテロシクリル、
 · · C₁～C₄ アルコキシ、
 · · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルコキシ、
 · · · ハロゲン、
 · · · 炭素環式アリール、
【0108】

· · 炭素環式アリールオキシ、
 · · C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
 · · モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、

· · ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 · · モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 · · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 · · · ハロゲン、
 · · · ニトロ、
 · · · C₁ ~ C₃ アルキル、
 · · · C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 · · · ハロゲン化C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 · · メルカプト、
 · · C₁ ~ C₃ アルキルチオ、
 · · ハロゲン化C₁ ~ C₃ アルキルチオ、
 · · C₁ ~ C₃ アルキルスルホニル、
 · · C₃ ~ C₆ シクロアルキル、
 · · 炭素環式アリール、
 · · ヘテロシクリル、
 · · ヘテロシクリル、
 · · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 · · ヒドロキシ、
 · · C₁ ~ C₃ アルキル、
 · · 炭素環式アリールで置換されたC₁ ~ C₃ アルキル、
 · · C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 · · 炭素環式アリールで置換されたC₁ ~ C₃ アルコキシ、
 · · 炭素環式アリール、
 · · ハロゲン化炭素環式アリール、

【0109】

(i i) C₂ ~ C₆ アルケニル、
 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂ ~ C₆ アルケニル、
 · · オキソ、
 · · 炭素環式アリール、
 · · 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 · · ハロゲン、
 · · ニトロ、
 · · C₁ ~ C₃ アルキル、
 · · ハロゲン化C₁ ~ C₃ アルキル、
 · · C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 · · ハロゲン化C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 · · ヘテロシクリル、
 · · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 · · ヒドロキシ、
 · · C₁ ~ C₃ アルキル、
 · · C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 (i i i) C₃ ~ C₆ シクロアルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃ ~ C₆ シクロアルキル、
 · · C₁ ~ C₃ アルキル、
 · · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₃ アルキル、
 · · オキソ、
 · · 炭素環式アリール、
 · · 炭素環式アリールカルボニルアミノ、
 · · 炭素環式アリール、

(i v) カルボシクリル、
ニトロで置換されたカルボシクリル、

【0110】

(v) 炭素環式アリール、
下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₉ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルキル、
 - ・ハロゲン、
 - ・オキソ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・カルボシクリルイミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたカルボシクリルイミノ、
 - ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・ハロゲン、
 - ・C₁～C₃ アルキル、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
 - ・ヘテロシクリル、
 - ・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、

【0111】

- ・C₁～C₇ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₇ アルコキシ、
 - ・ハロゲン、
 - ・炭素環式アリール、
 - ・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
 - ・炭素環式アリールオキシ、
 - ・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル、
 - ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル、
 - ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 - ・C₁～C₃ アルキルで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 - ・アミノ、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・C₁～C₃ アルキニルカルボニルアミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキニルカルボニルアミノ、
 - ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・C₁～C₃ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
 - ・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
 - ・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、

- O) NH、
- ・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・ハロゲン化C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
- ・モノ-またはジ-C₁～C₃ アルキルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・C₁～C₇ アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₇ アルキル、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0112】

- (v i) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・オキソ、
- ・・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・C₁～C₃ アルケニルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₄ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・ヘテロシクリル、

- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・ハロゲン化C₁～C₃アルキルを表し、

【0113】

R₂は、-NHNH₂、-NHNHBoc、-N(R_{2a})(R_{2b})、モルホリノ、4-アセチルピペラジル、または4-フェニルピペラジルであり、

ここで、R_{2a}は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

R_{2b}は、C₁～C₄アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・アミノ、
- ・-NHBoc、
- ・C₃～C₆シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・-SO₂NH₂、
- ・ヘテロシクリル、

C₃～C₆シクロアルキル、炭素環式アリール、下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、

または式IVの基、

ここで、Bocは、カルバミン酸tert-ブチルエステルであり、R₃は、C₁～C₃アルキルまたは下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキル、

- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリール、

Lは、式V～XIXから選択され、

ここで、R₄は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

【0114】

R₅は、H、C₁～C₃アルキル、または置換炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルであり、

Yは、-C(O)-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、1O, 11-ジヒドロ-5-オキソジベンゾ[a, d]シクロヘプチル、1-オキソ-1イソダニル、9H-フルオレニル、9-オキソフルオレニル、アセナフチル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、インダニル、インデニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソビラゾリル、1, 3-ジオキソ-1ソインドリル、1H-インドリル、1H-ピロリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2, 4-ジヒドロ-

3-オキソーピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソーベンゾピラニル、2-オキソーピロリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1, 4]ジオキセビニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-フタラジニル、4-オキソーベンゾピラニル、9, 10, 10-トリオキソーチオキサンテニル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[*b*]チエニル、シンノリル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキサゾリル、オキソラニル、ピペリジル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、テトラヒドロ-チエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0115】

本発明の他の好ましい化合物は、

Qは、式IIであり、

R₁は、

(i) C₁～C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

- ・オキソ、
- ・ジープロビルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
- ・tert-ブロキカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・C₁～C₂アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂アルキルチオ、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ニトロで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・C₅～C₆シクロアルキル、
- ・C₅～C₆シクロアルケニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・・ハロゲン、
- ・・メチル、
- ・・メトキシ、
- ・・メチルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたエテニル、

【0116】

・炭素環式アリール、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・ハロゲン、

・・ヒドロキシ、

・・ニトロ、

・・C₁～C₄アルキル、

・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

··· オキソ、
 ··· 炭素環式アリール、
 ··· ヘテロシクリル、
 ··· C₁ ~ C₄ アルコキシ、
 ··· ハロゲン化C₁ ~ C₄ アルコキシ、
 ··· 炭素環式アリールで置換されたC₁ ~ C₄ アルコキシ、
 ··· 炭素環式アリールオキシ、
 ··· ハロゲン化モノー炭素環式アリールアミノカルボニル、
 ··· 炭素環式アリール、
 ··· ヘテロシクリル、
 ··· ヘテロシクリル、
 · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
 ··· C₁ ~ C₂ アルキル、
 ··· 炭素環式アリールで置換されたC₁ ~ C₂ アルキル、
 ··· メトキシ、
 ··· 炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
 ··· 炭素環式アリール、
 ··· ハロゲン化炭素環式アリール、

【0117】

(i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂ ~ C₃ アルケニル、
 · 炭素環式アリール、
 · ハロゲン化炭素環式アリール、
 · ニトロで置換された炭素環式アリール、
 (i i) C₃ ~ C₆ シクロアルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃ ~ C₆ シクロアルキル、
 · オキソで置換されたメチル、
 · 炭素環式アリールで置換されたメチル、
 · 炭素環式アリール、
 (i v) カルボシクリル、

【0118】

(v) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 · ハロゲン、
 · ヒドロキシ、
 · シアノ、
 · ニトロ、
 · C₁ ~ C₉ アルキル、
 · 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁ ~ C₉ アルキル、
 ··· ハロゲン、
 ··· オキソ、
 ··· 炭素環式アリール、
 ··· メチルで置換された炭素環式アリール、
 ··· 炭素環式アリールオキシ、
 ··· C₁ ~ C₇ アルコキシ、
 ··· ハロゲン化C₁ ~ C₇ アルコキシ、
 ··· 炭素環式アリールで置換されたC₁ ~ C₇ アルコキシ、
 ··· メチルカルボニルオキシ、
 ··· 炭素環式アリールオキシ、
 ··· メトキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
 ··· アミノ、

- ・ジーメチルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたプロパルギルカルボニルアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ハロゲン化メトキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ジープロピルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーエチルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

【0119】

(v i) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたメチルチオ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・プロペニルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリルを表し、

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式V a、V I I I a、またはIX aから選択され、

ここで、R₄およびR₅は、HまたはC₁～C₃アルキルから独立に選択され、

Yは、-C(O)-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、1-オキソーアイダニル、9-オキソーフルオレニル、インデニル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフチル、またはビシクロ[2. 2. 1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、1, 3-ジオキソ-1ソインドリル、1H-インドリル、1H-ピロリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-ベンゾピラニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]

1, 4] ジオキセビニル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロフタラジニル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9, 10, 10-トリオキソ-チオキサンテニル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3] ジオキソリル、ベンゾ[2, 1, 3] オキサジアゾリル、ベンゾ[b] チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキソラニル、ピペリジル、ピラゾリル、ピリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2-オキソ-ピロリジニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、シンノリル、ピリミジル、ピロリジル、テトラヒドロ-チエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0120】

本発明の他のより好ましい化合物は、

Qは式IIであり、

R₁は、

(i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

- ・オキソ、
- ・ジープロピルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
- ・tert-ブロキカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・C₁～C₂アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂アルキルチオ、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ニトロで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・C₅～C₆シクロアルケニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・・ハロゲン、
- ・・メチル、
- ・・メトキシ、
- ・・メチルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたエテニル、

【0121】

- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₄アルキル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・・オキソ、
- ・・・炭素環式アリール、
- ・・・ヘテロシクリル、

- ・・C₁～C₄ アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₄ アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄ アルコキシ、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン化モノー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₂ アルキル、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂ アルキル、
- ・・メトキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0122】

- (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₃ アルケニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- (i i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
- ・オキソで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリール、
- (i v) カルボシクリル、
- (v) 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₉ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・オキソ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₇ アルコキシ、
- ・ハロゲン化C₁～C₇ アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₇ アルコキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・アミノ、
- ・ジーメチルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたプロパルギニルカルボニルアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ハロゲン化メトキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、

- ・ジープロピルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーエチルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

【0123】

(v i) または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

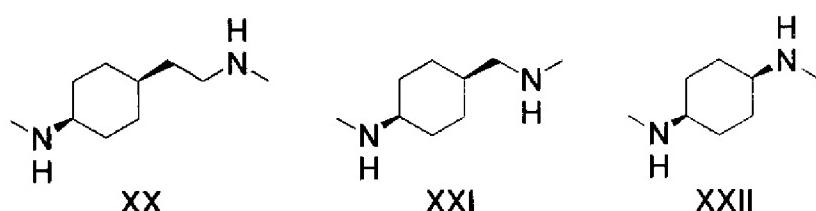
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたメチルチオ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・プロペニルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリルを表し、

【0124】

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式XX～XXIIから選択され、

【化64】



Yは、-C(=O)-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、1-オキソ-1イダニル、9-オキソ-9フルオレニル、インデニル、アントラキノニル、C-フルオレン-9-イリデン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソ-2ピラゾリル、1H-インドリル、1H-ビロリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2ピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、4-オキソ-2ベンゾピラニル

、アゼチジニル、ベンゾ[*b*]チエニル、フリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ビペリジル、ピラゾリル、ピリジル、キノリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、チオラニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1-ソイソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2-オキソ-ベンゾピラニル、2-オキソ-ピロリジニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ソインドリル、9H-キサンテニル、シンノリル、イミダゾリル、モルホリノ、ピリミジル、ピロリジル、テトラヒドロチエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0125】

本発明のさらに好ましい他の化合物は、

Qは、式IIであり、

R₁は、

(i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₅アルキル、

- ・オキソ、
- ・ジープロピルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・置換ヘテロシクリル-エチリデンアミノオキシ、
- ・tert-ブキシカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・C₁～C₂アルキルチオ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂アルキルチオ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ニトロで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・メチルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・シクロヘキセニル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・メチル、
- ・メトキシ、
- ・メチルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたエテニル、

【0126】

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・オキソ、
- ・炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、
- ・C₁～C₂アルコキシ、
- ・ハロゲン化C₁～C₂アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂アルコキシ、

- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン化モノー炭素環式アリールアミノカルボニル、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₂アルキル、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂アルキル、
- ・・メトキシ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0127】

- (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₃アルケニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- (i i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₃～C₆シクロアルキル、
- ・オキソで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメチル、
- ・炭素環式アリール、
- (i v) カルボシクリル、
- (v) 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₂アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・オキソ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₂アルコキシ、
- ・ハロゲン化C₁～C₂アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₂アルコキシ、
- ・メチルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・アミノ、
- ・ジーメチルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたプロパルギルカルボニルアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・ハロゲン化メトキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- ・シアノで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ジープロピルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーエチルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリール、

- ・メチルで置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

【0128】

(v i) または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
- ・ハロゲン、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたメチルチオ、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、
- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・プロペニルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・メチルで置換された炭素環式アリール、
- ・ニトロで置換された炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリルを表し、

【0129】

R₂ は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式XX～XX I I から選択され、

Yは、-C(O)-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、

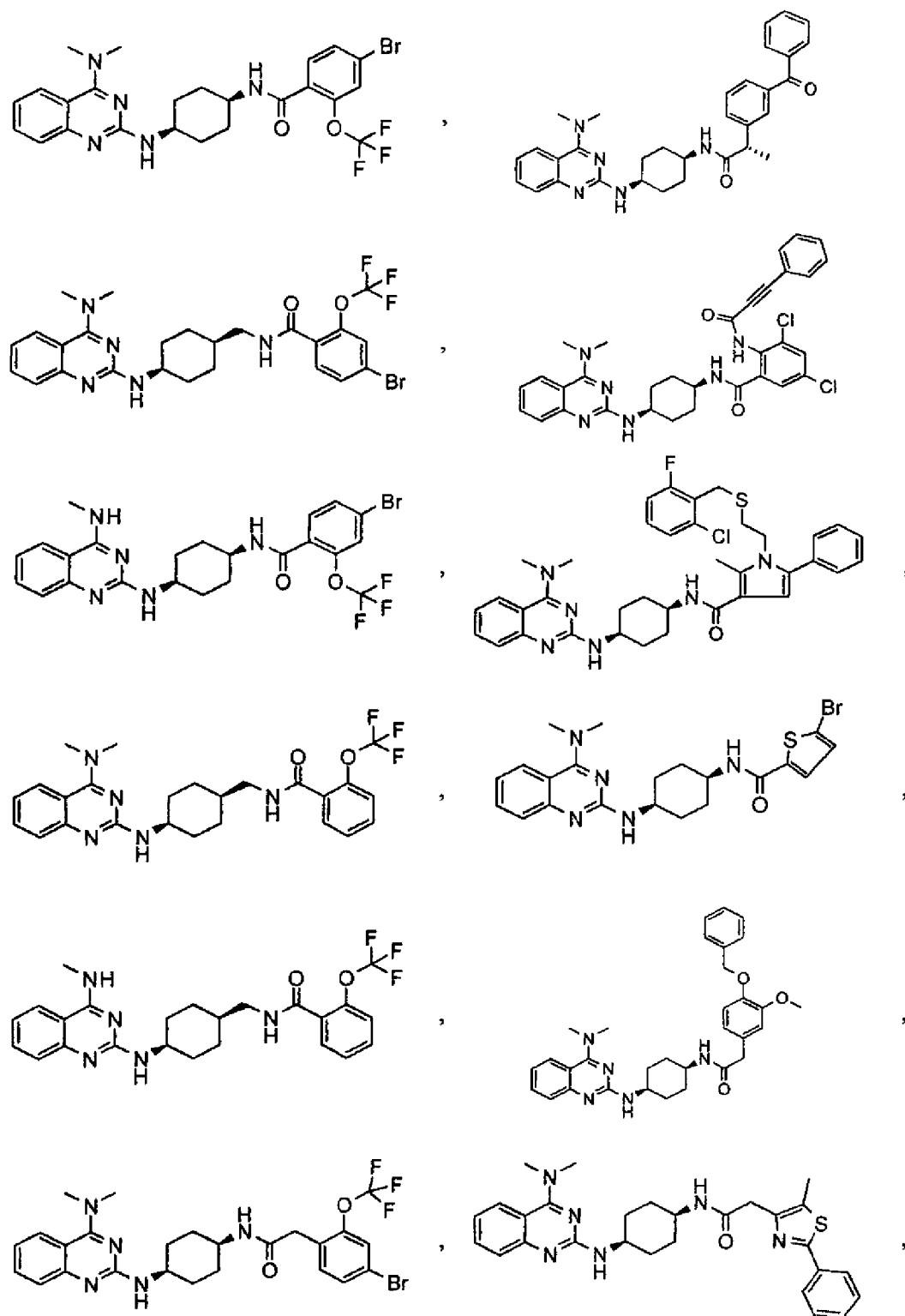
カルボシクリルは、1-オキソ-1イソブチル、イソデニル、9-オキソ-1-オクタノイル、1，2，3，4-テトラヒドロ-1-オクタノイル、またはビシクロ[2.2.1]ヘプテニルであり、

ヘテロシクリルは、1H-インドリル、2，4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピラゾリル、フリル、ピラゾリル、ピリジル、チエニル、1，2，3-トリアゾリル、1H-ピロリル、2，3-ジヒドロ-1-オキソ-1-オクタノイル、2，3-ジヒドロ-1-オクタノイル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソ-1-オクタノイル、4-オキソ-1，5，6，7-テトラヒドロ-1-オクタノイル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、ピラゾリル、ピリミジル、キノリル、チアゾリル、テトラヒドロ-1-チエニル、ベンゾフラニル、またはベンゾチアゾリルであり、

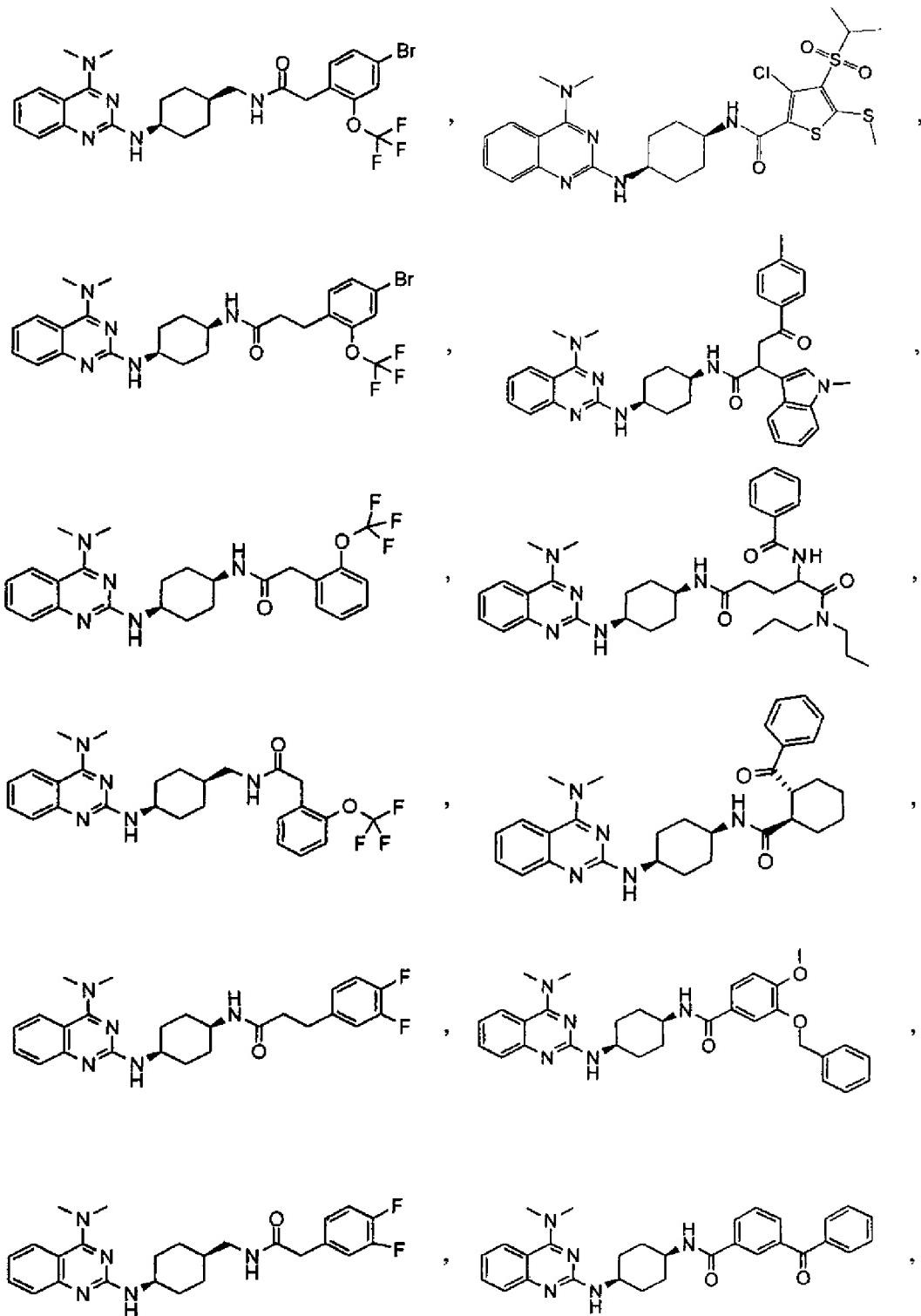
ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

以下の化合物または場合によりその塩が特に好ましい。

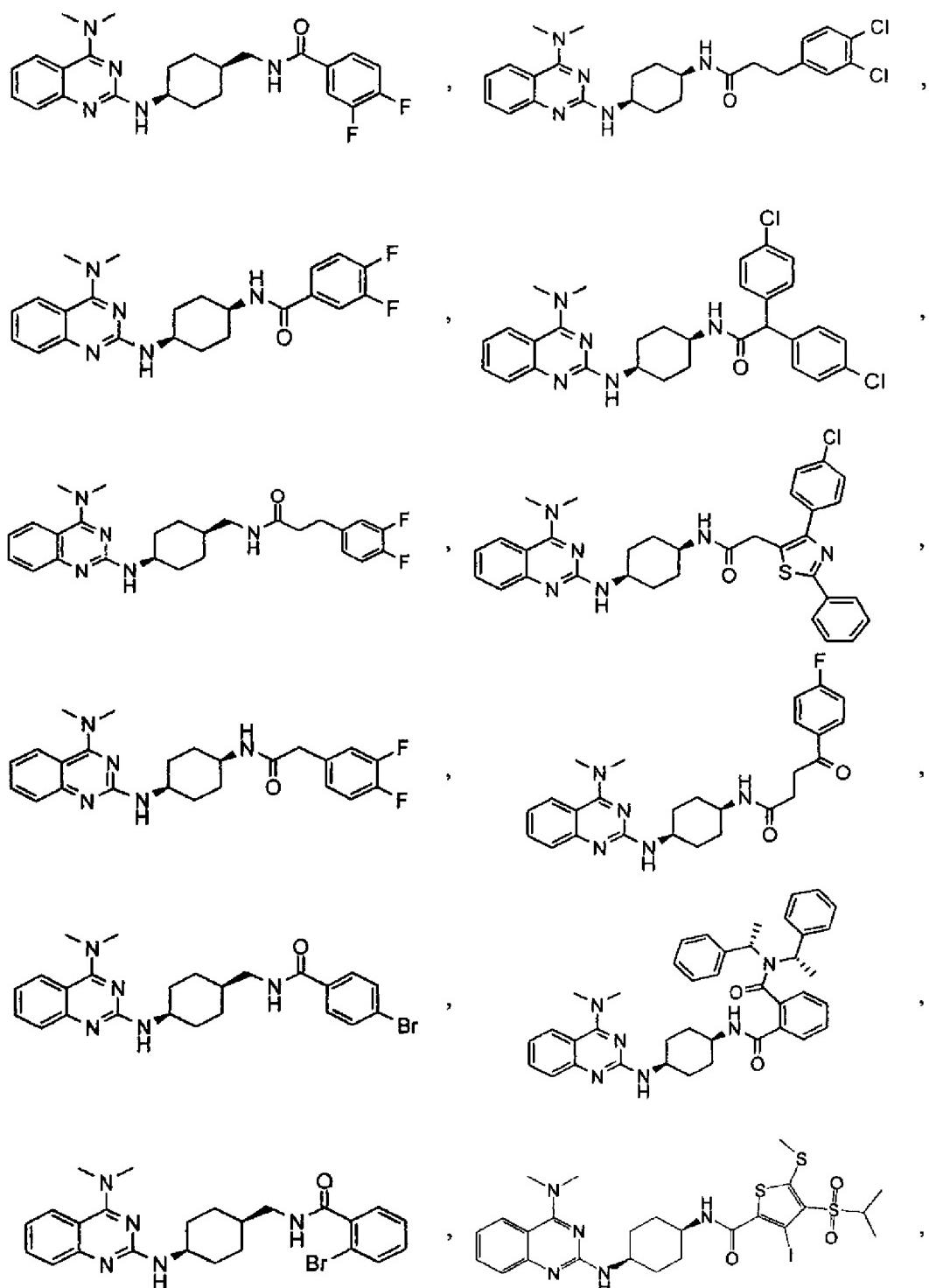
【化65】



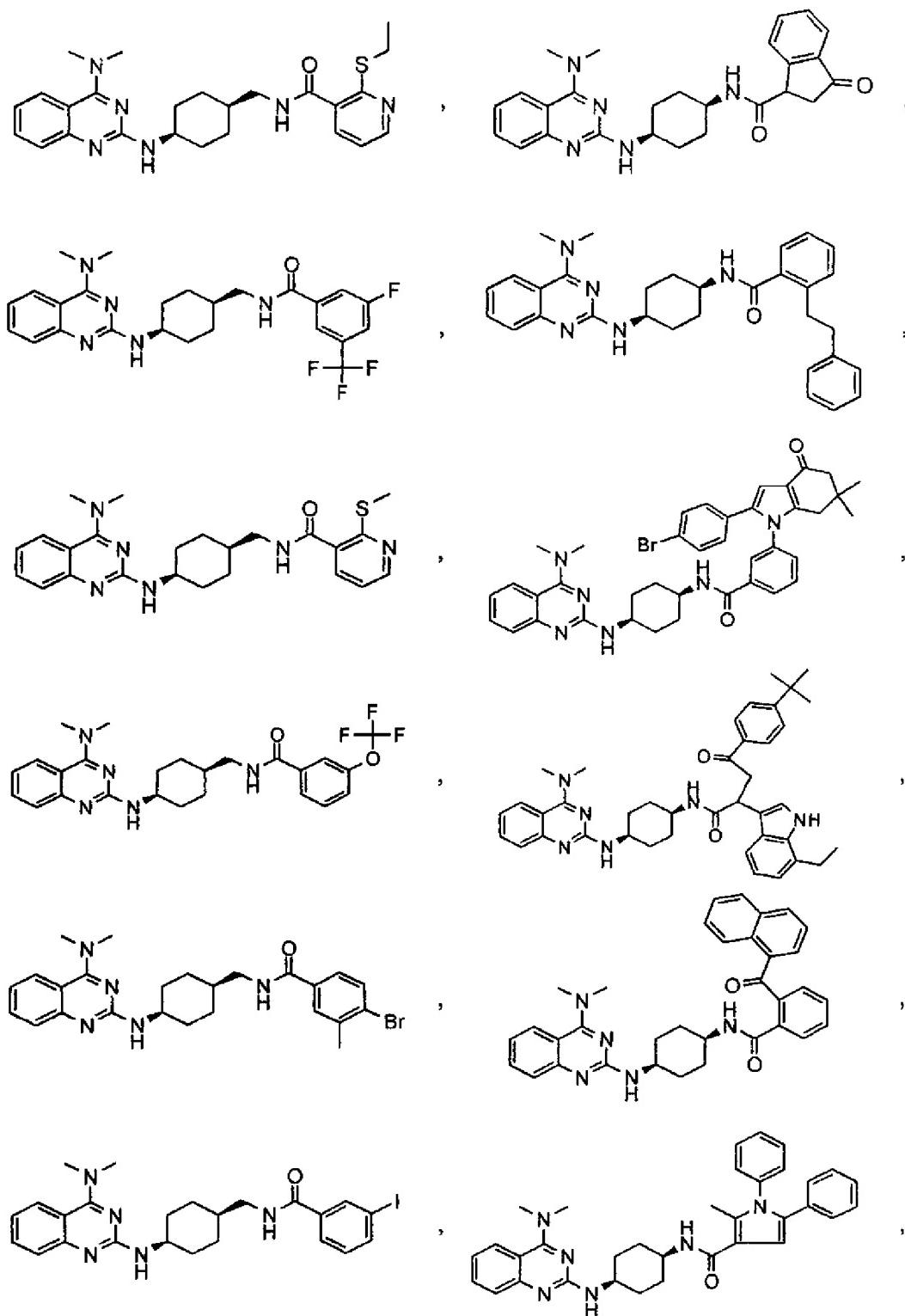
【化66】



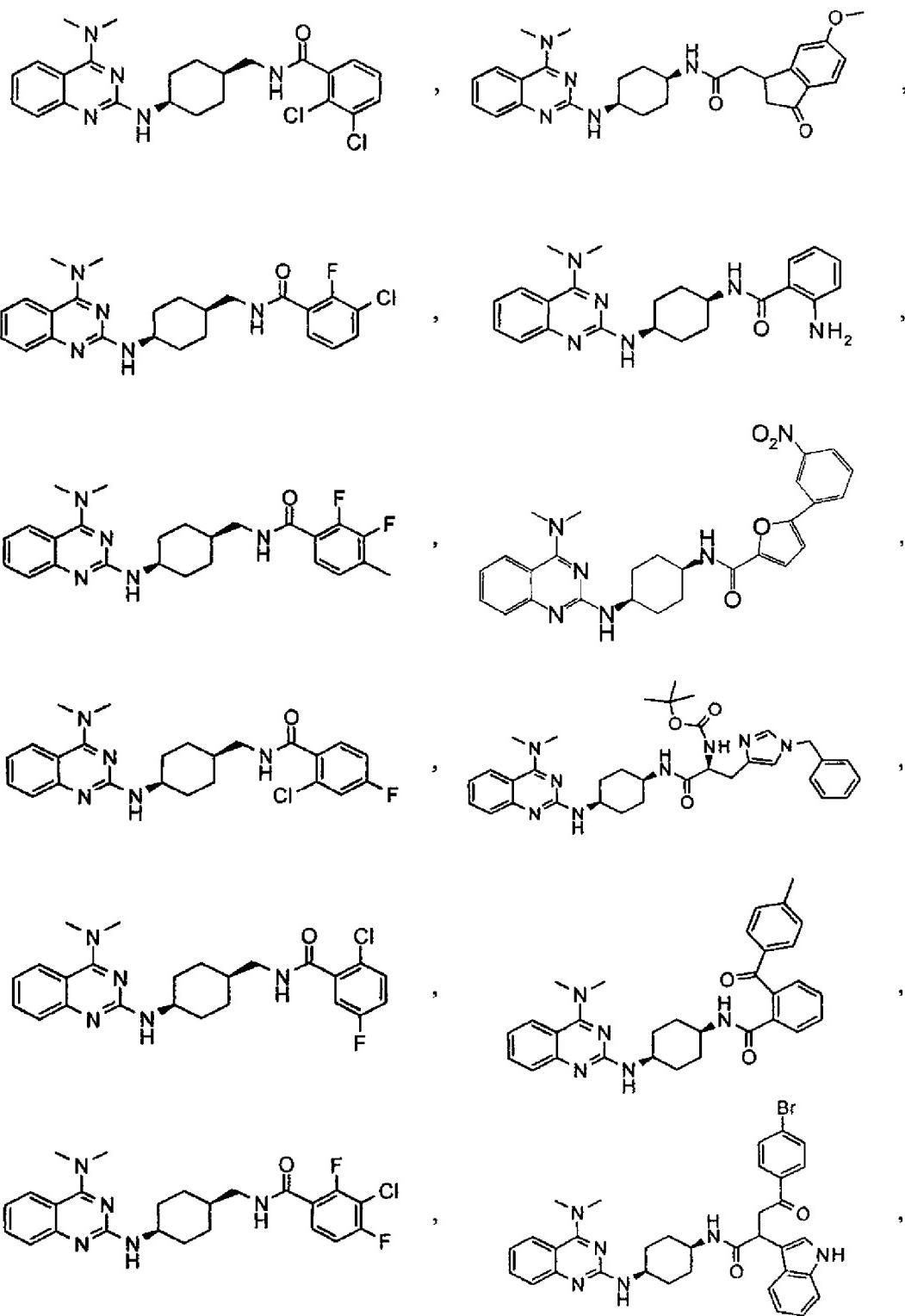
【化67】



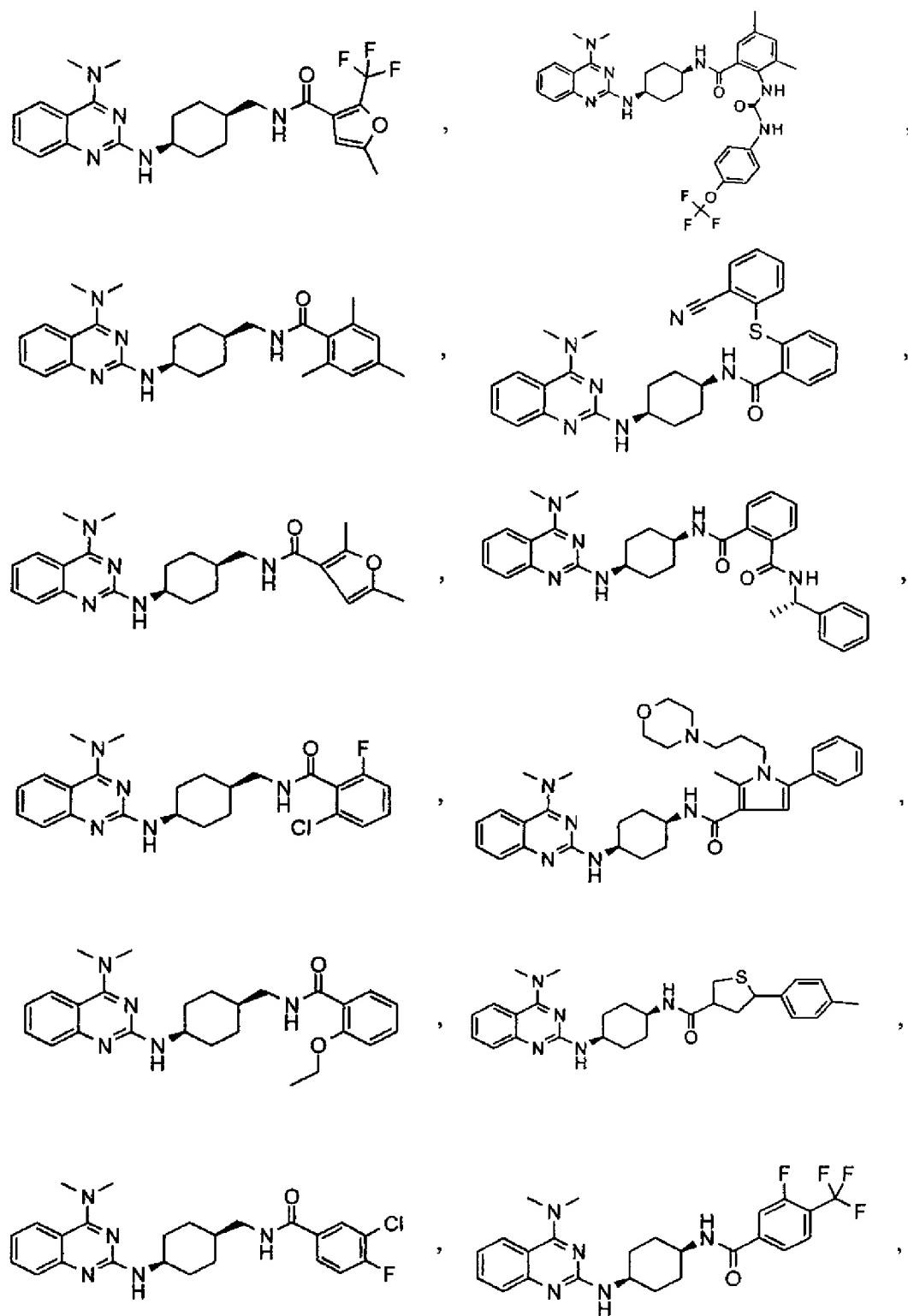
【化68】



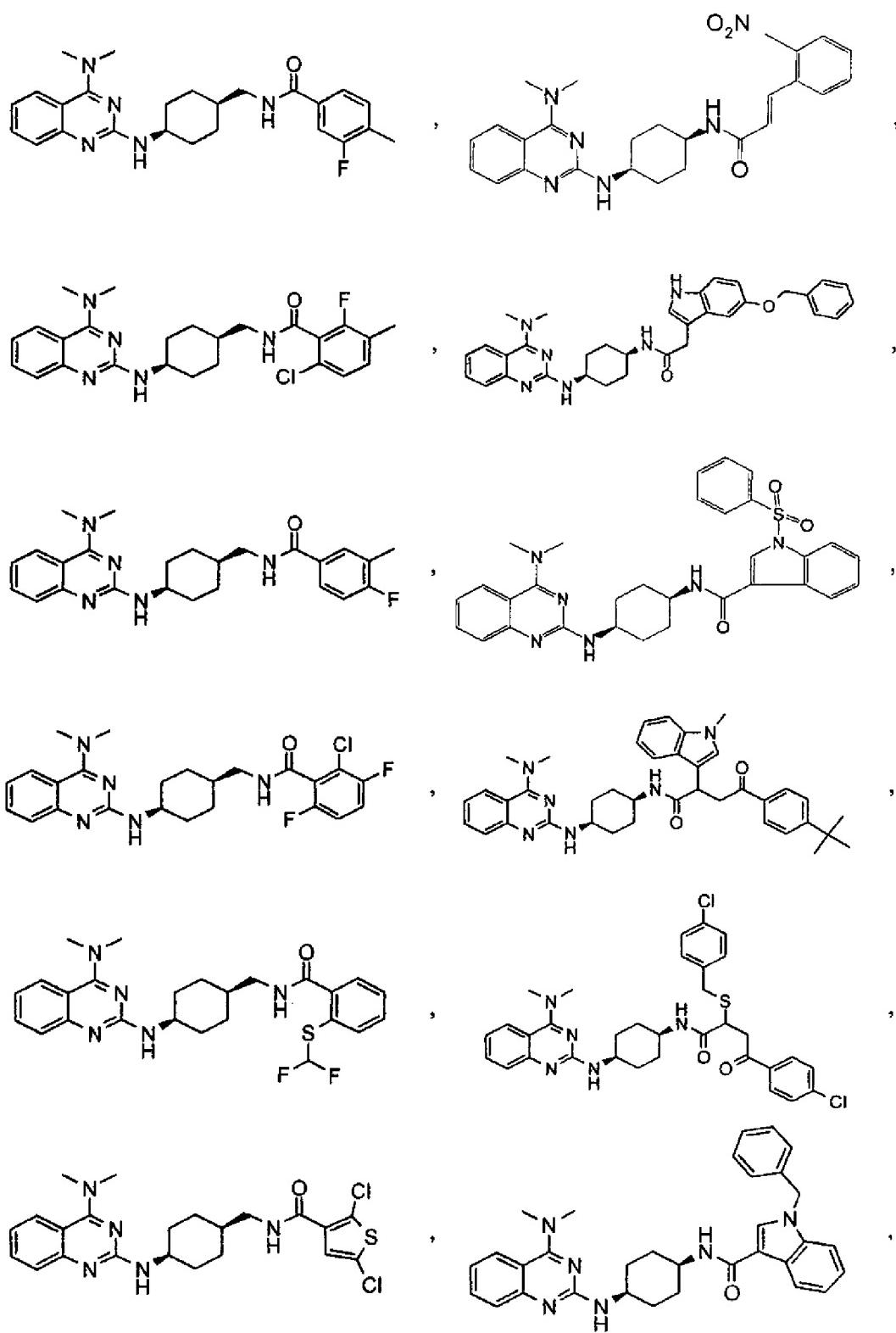
【化69】



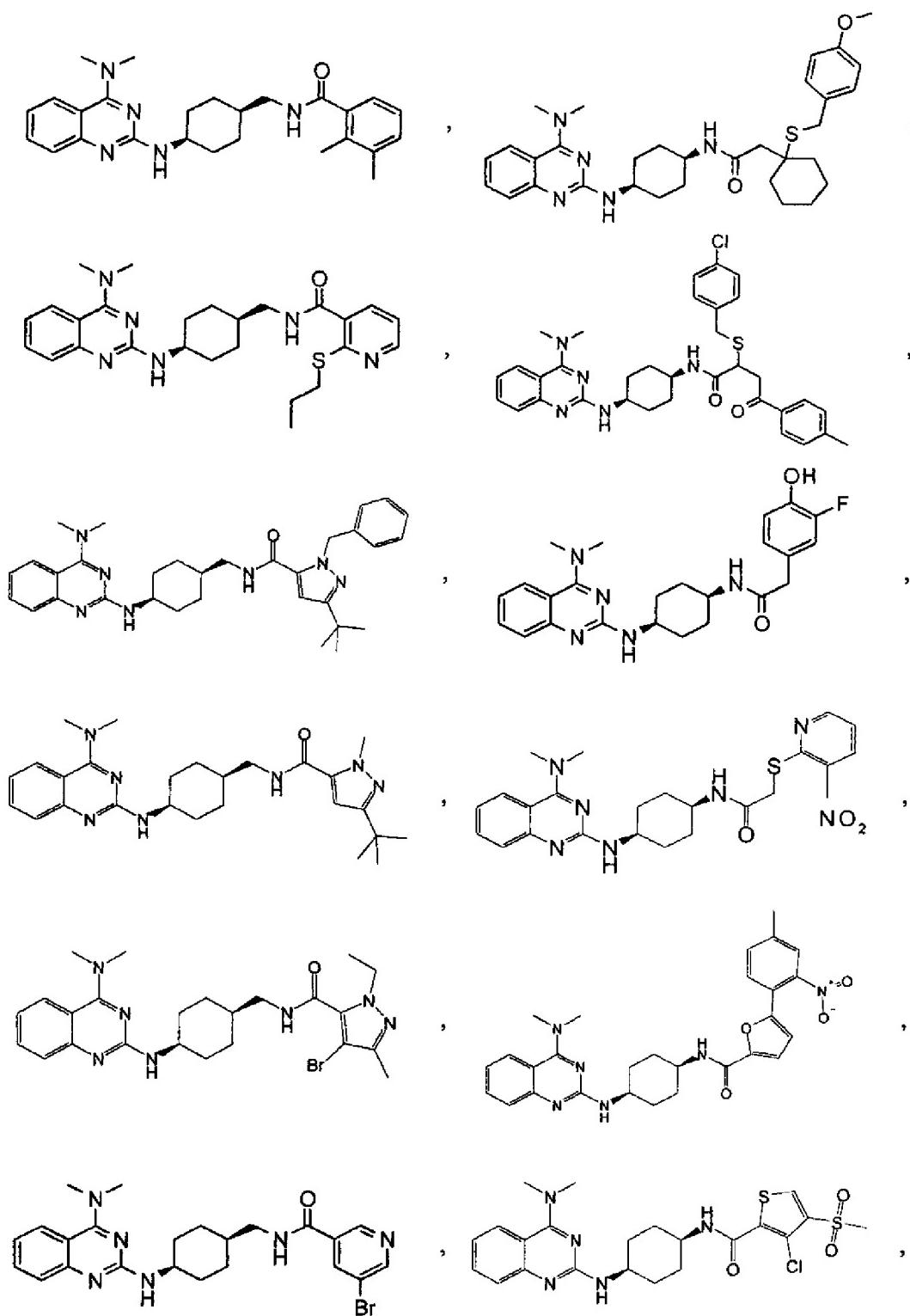
【化70】



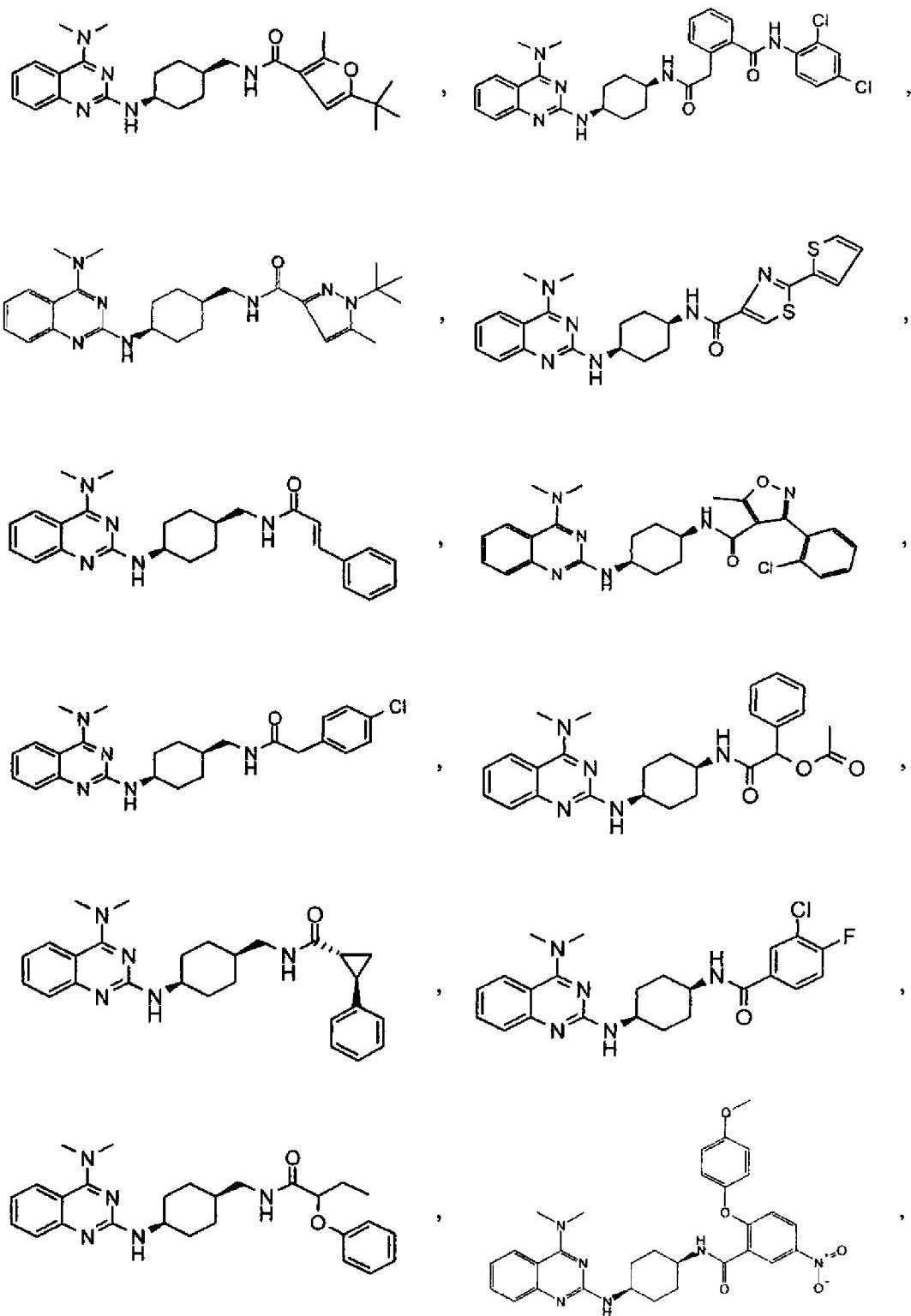
【化71】



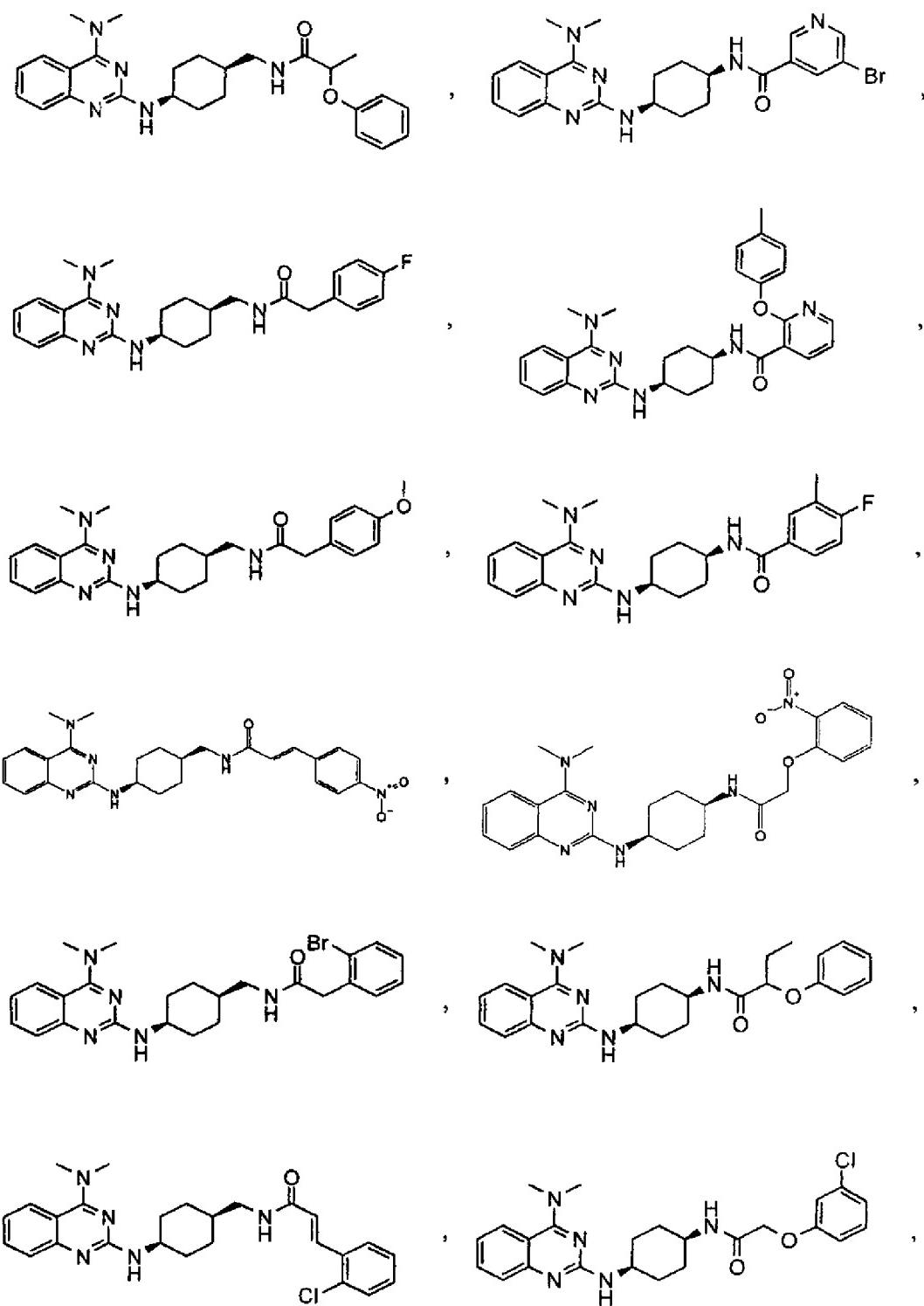
【化72】



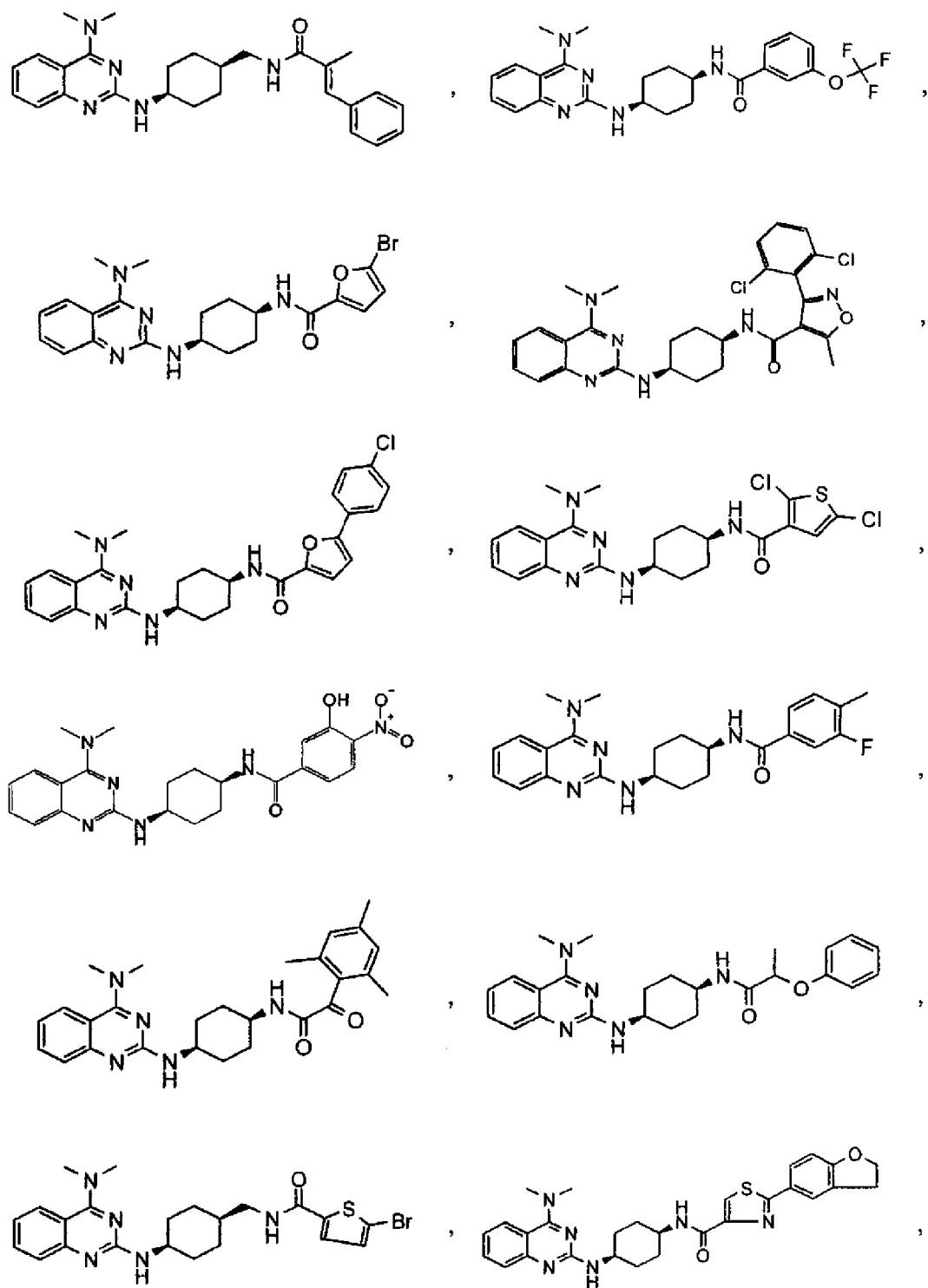
【化73】



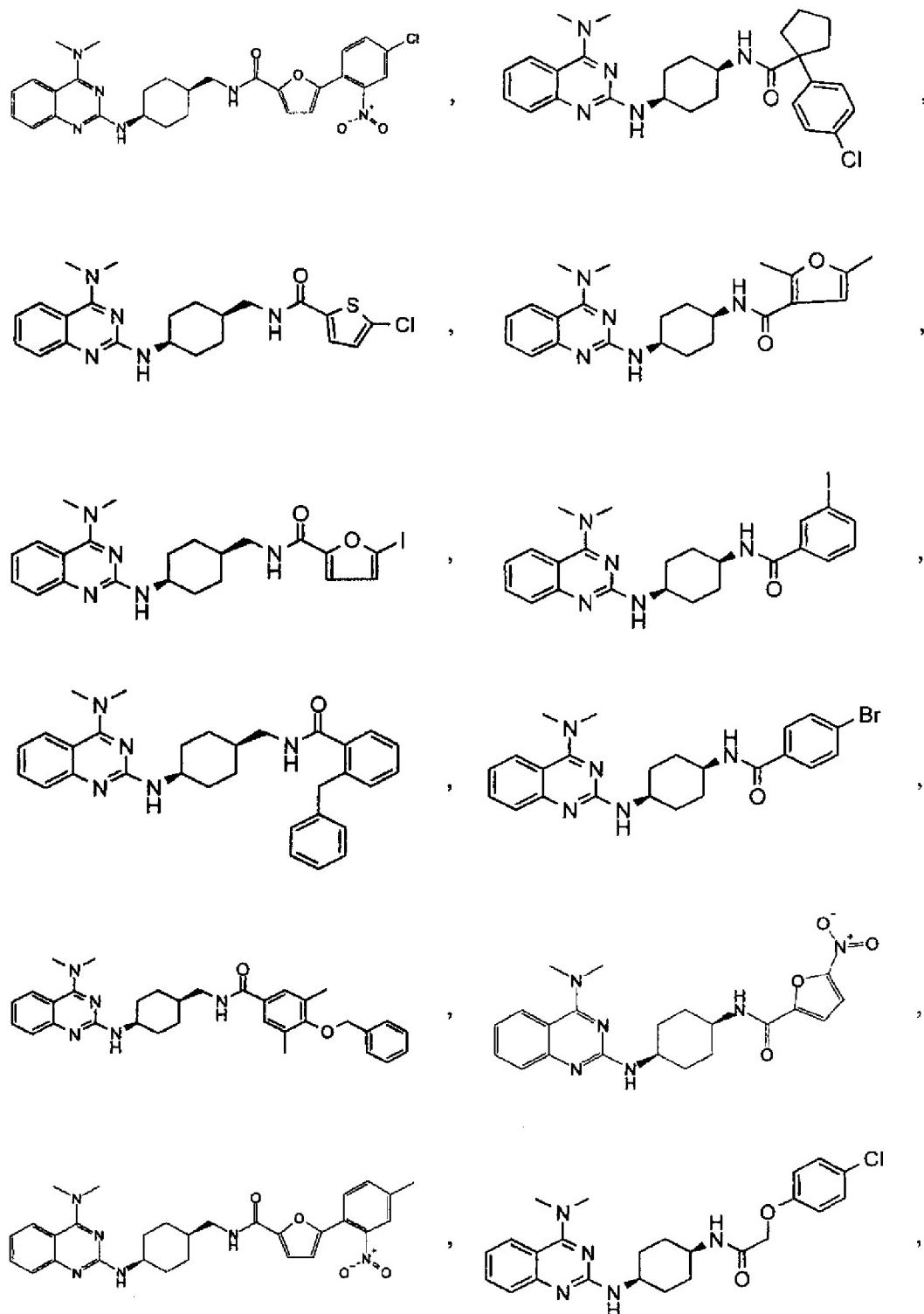
【化74】



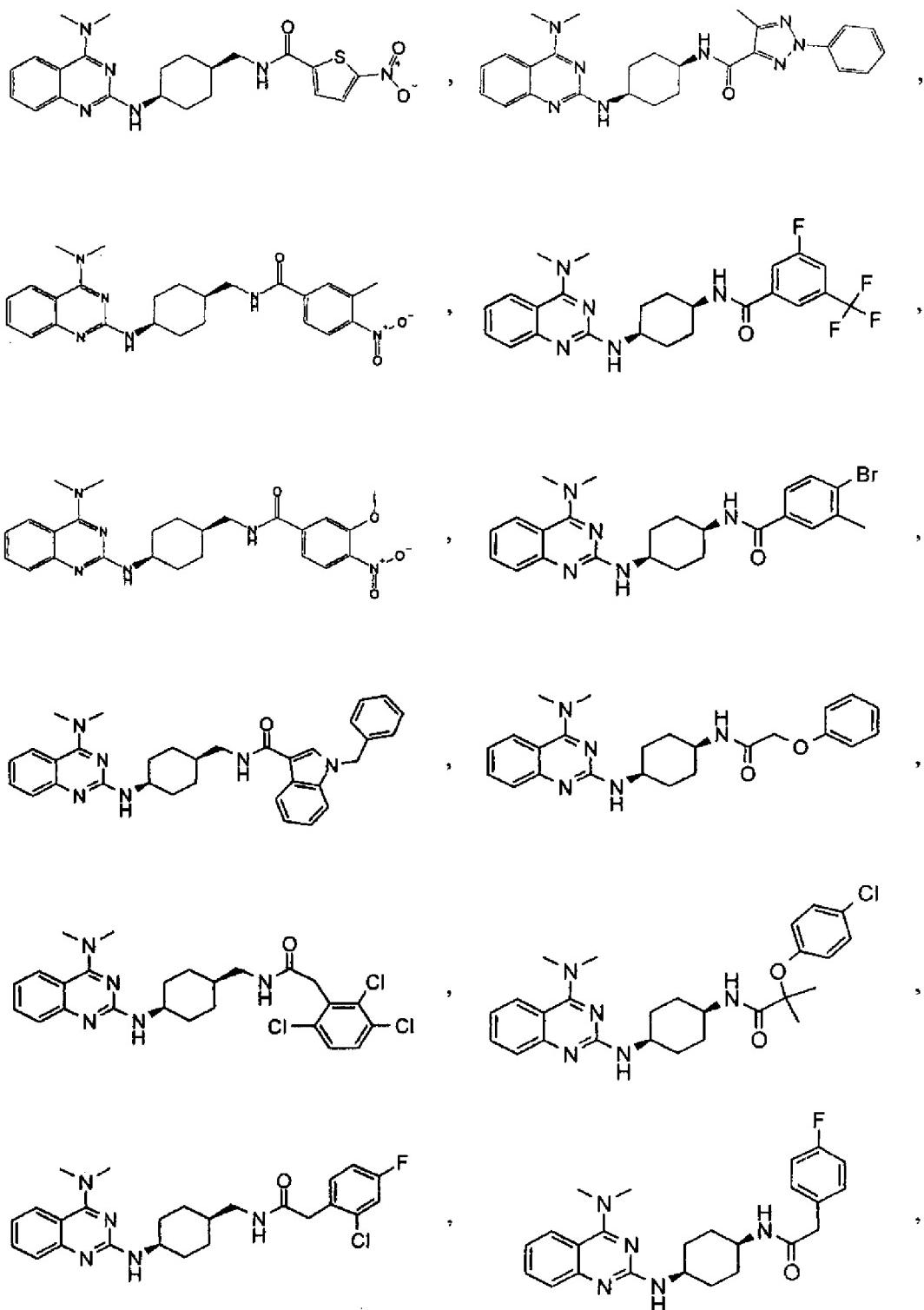
【化75】



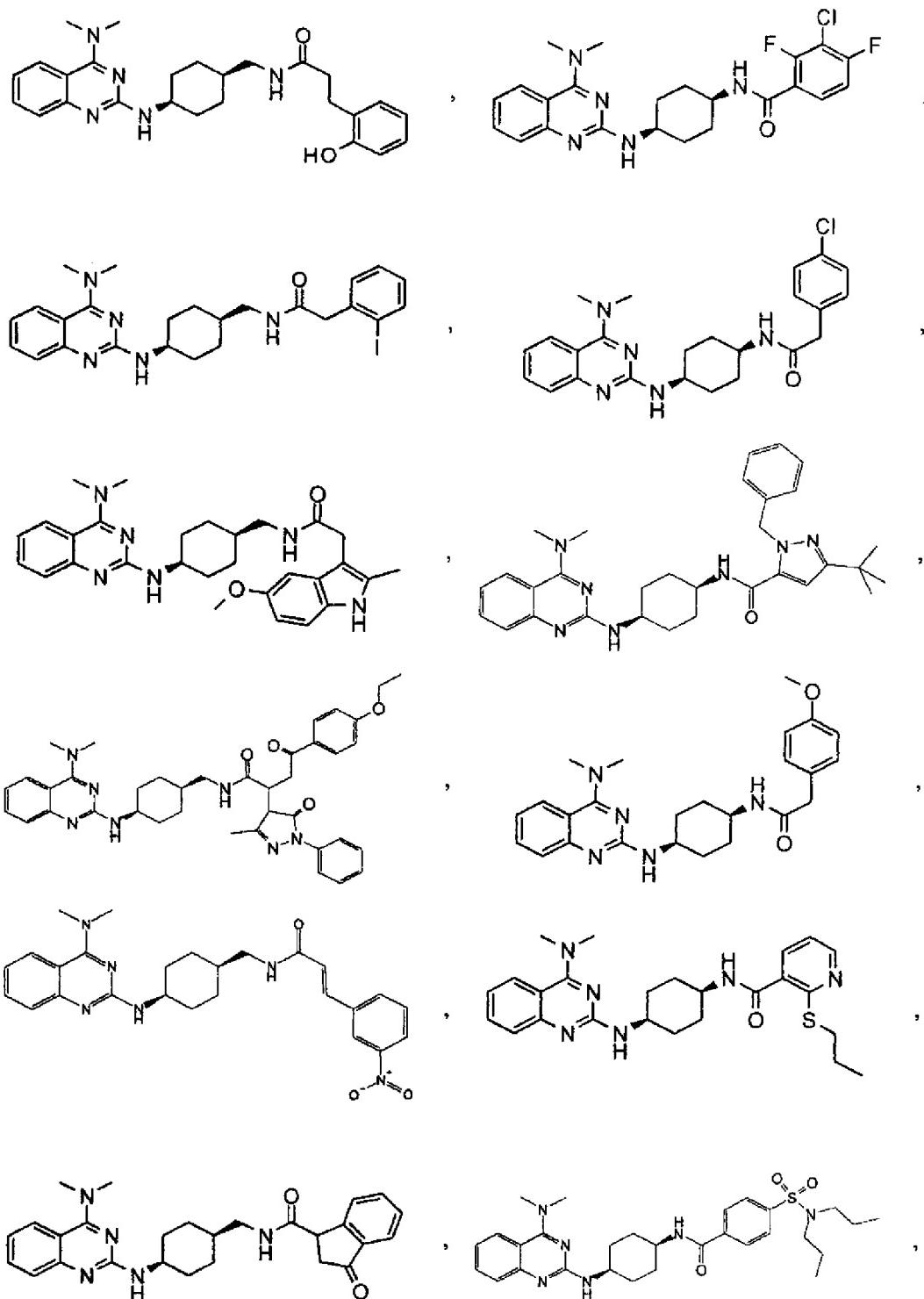
【化76】



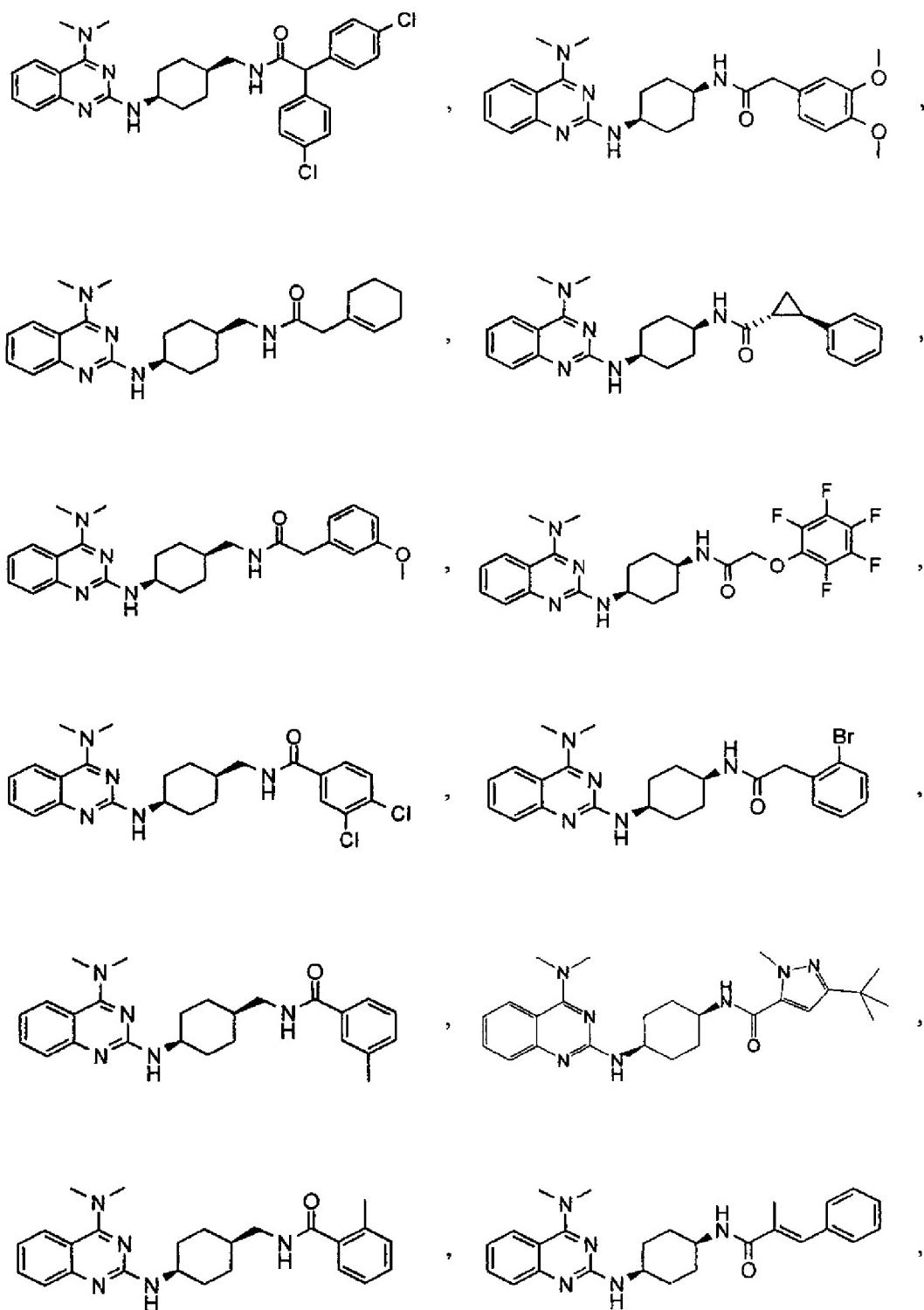
【化77】



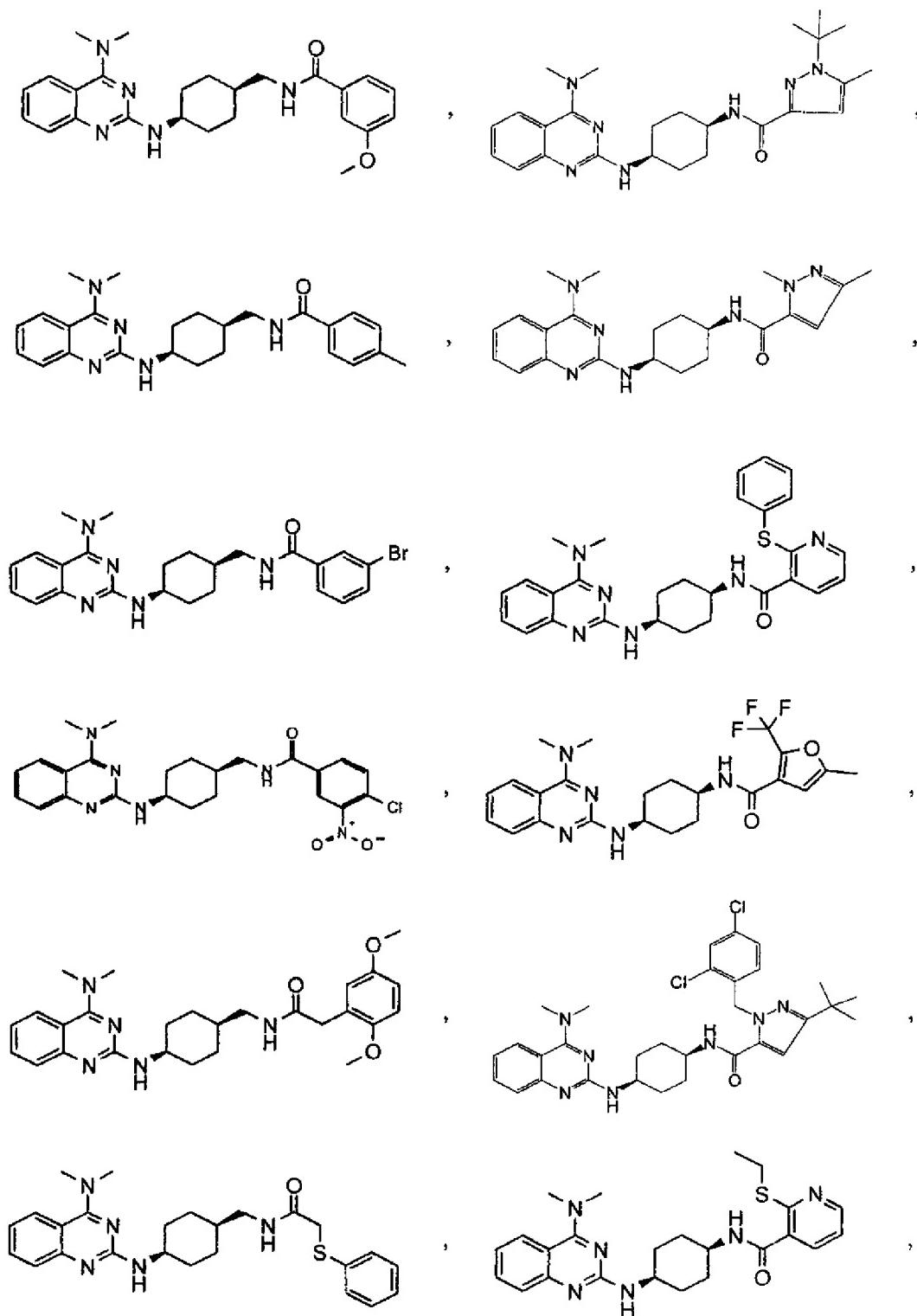
【化78】



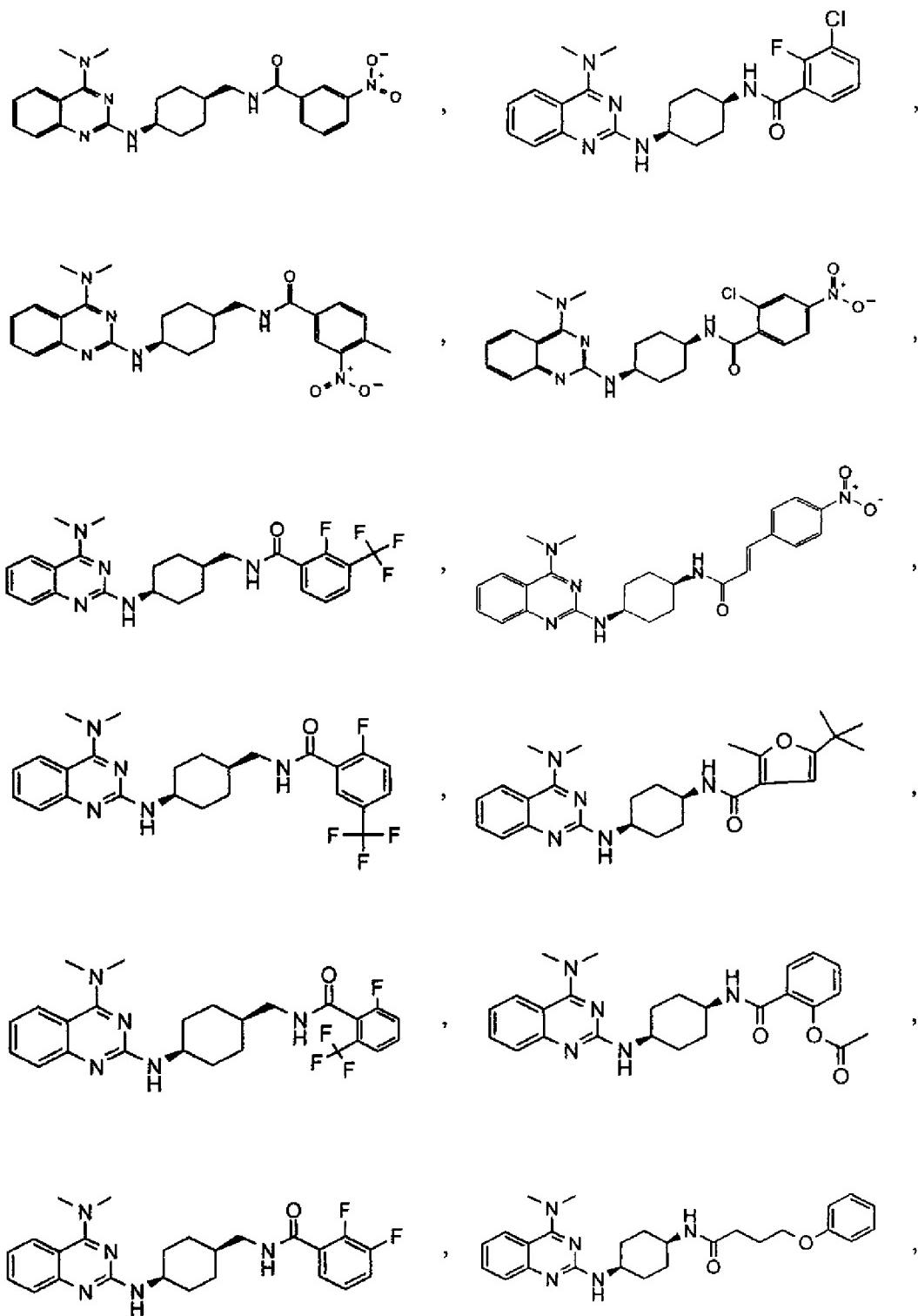
【化79】



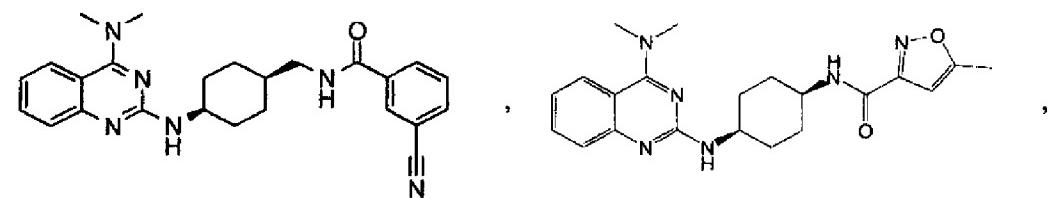
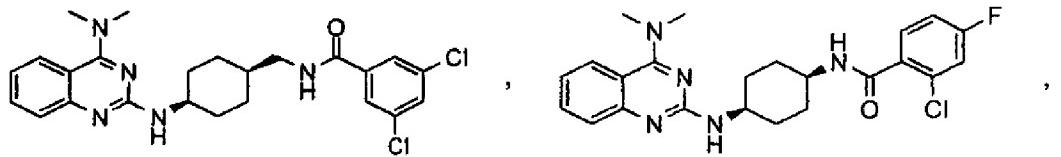
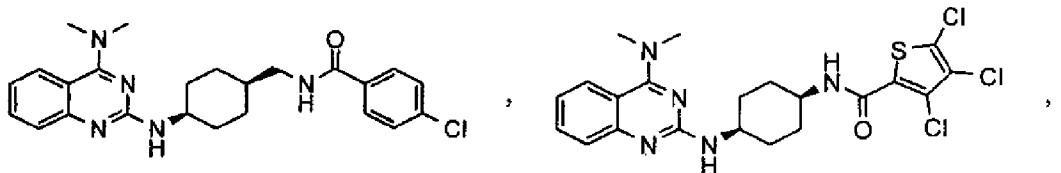
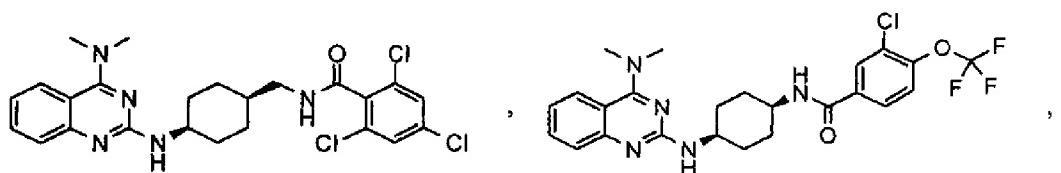
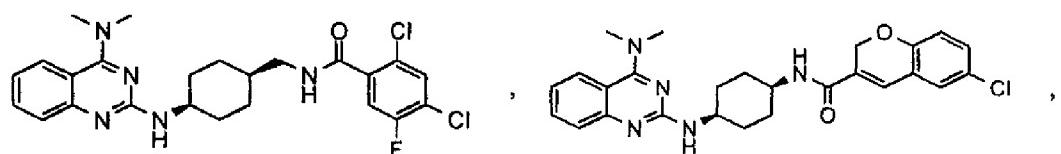
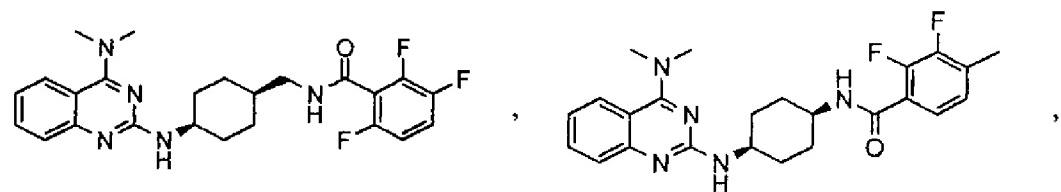
【化80】



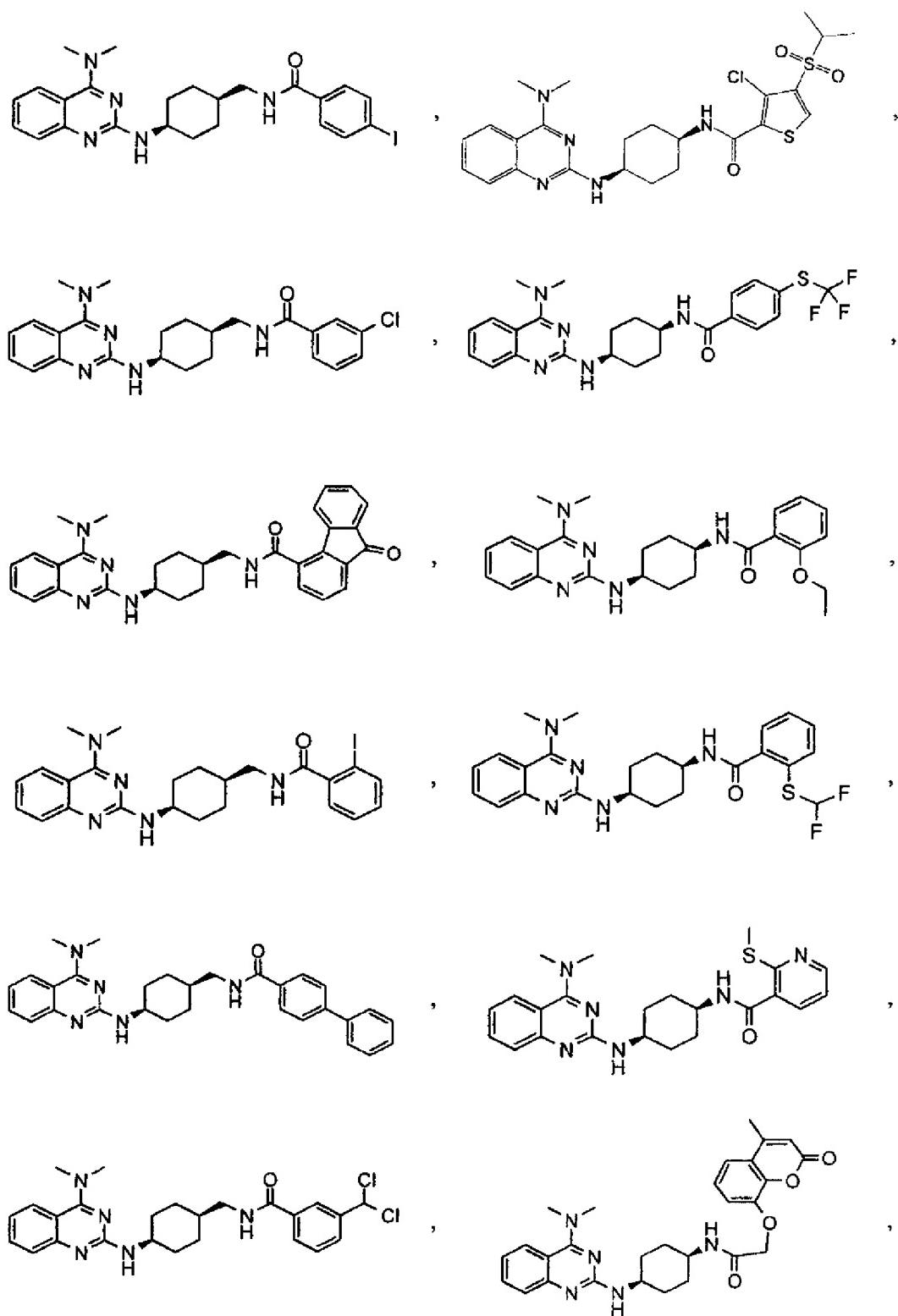
【化81】



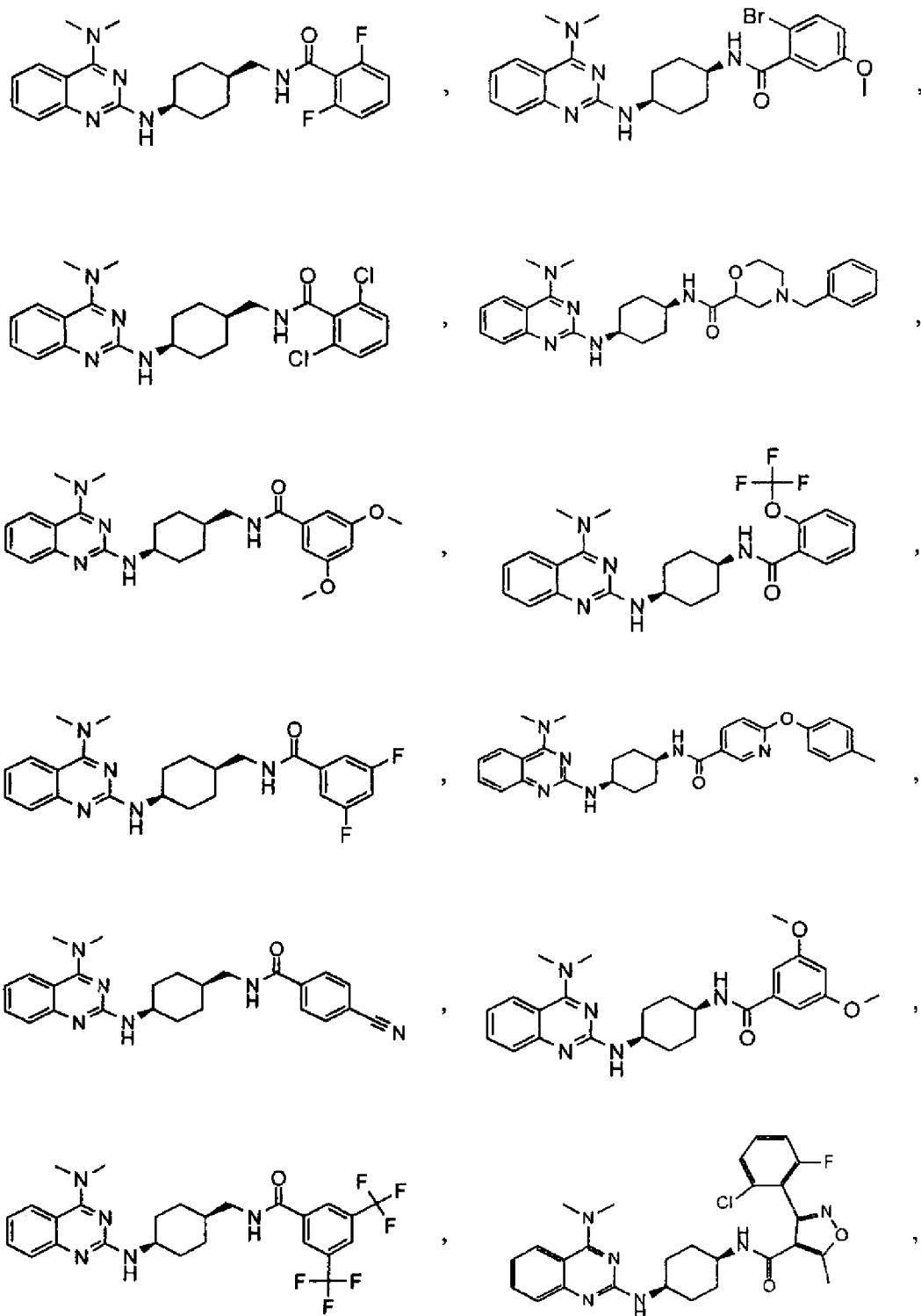
【化82】



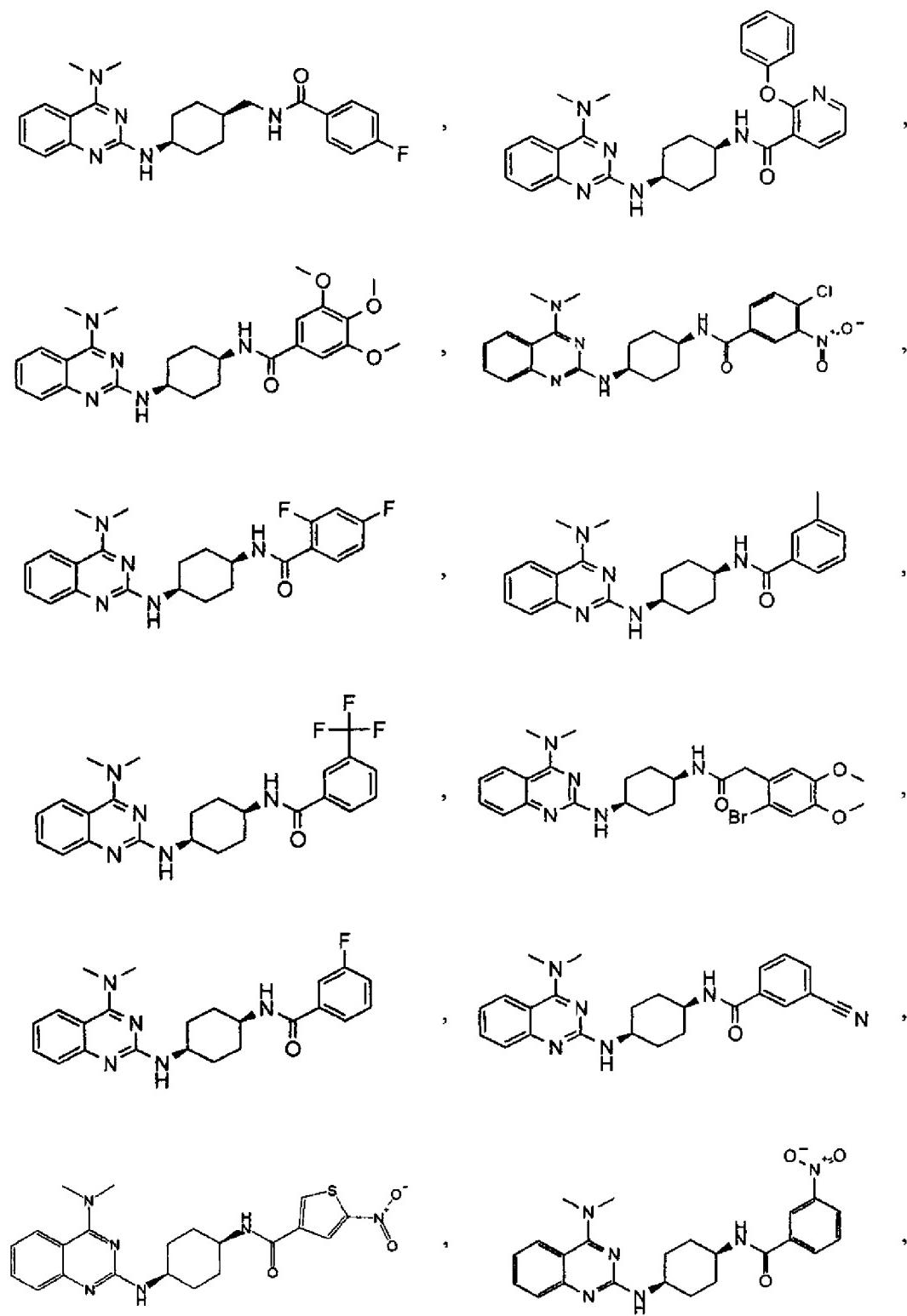
【化83】



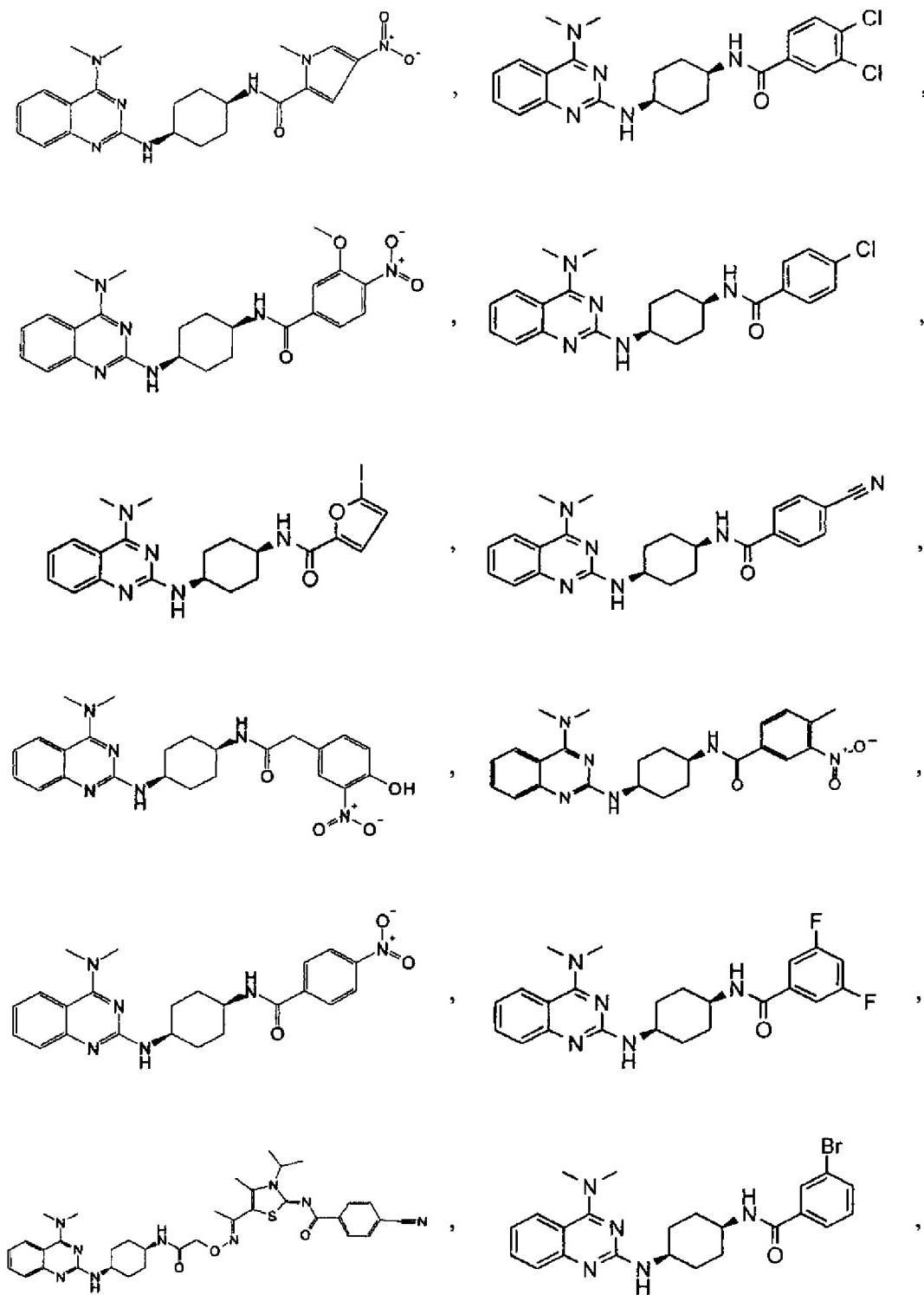
【化84】



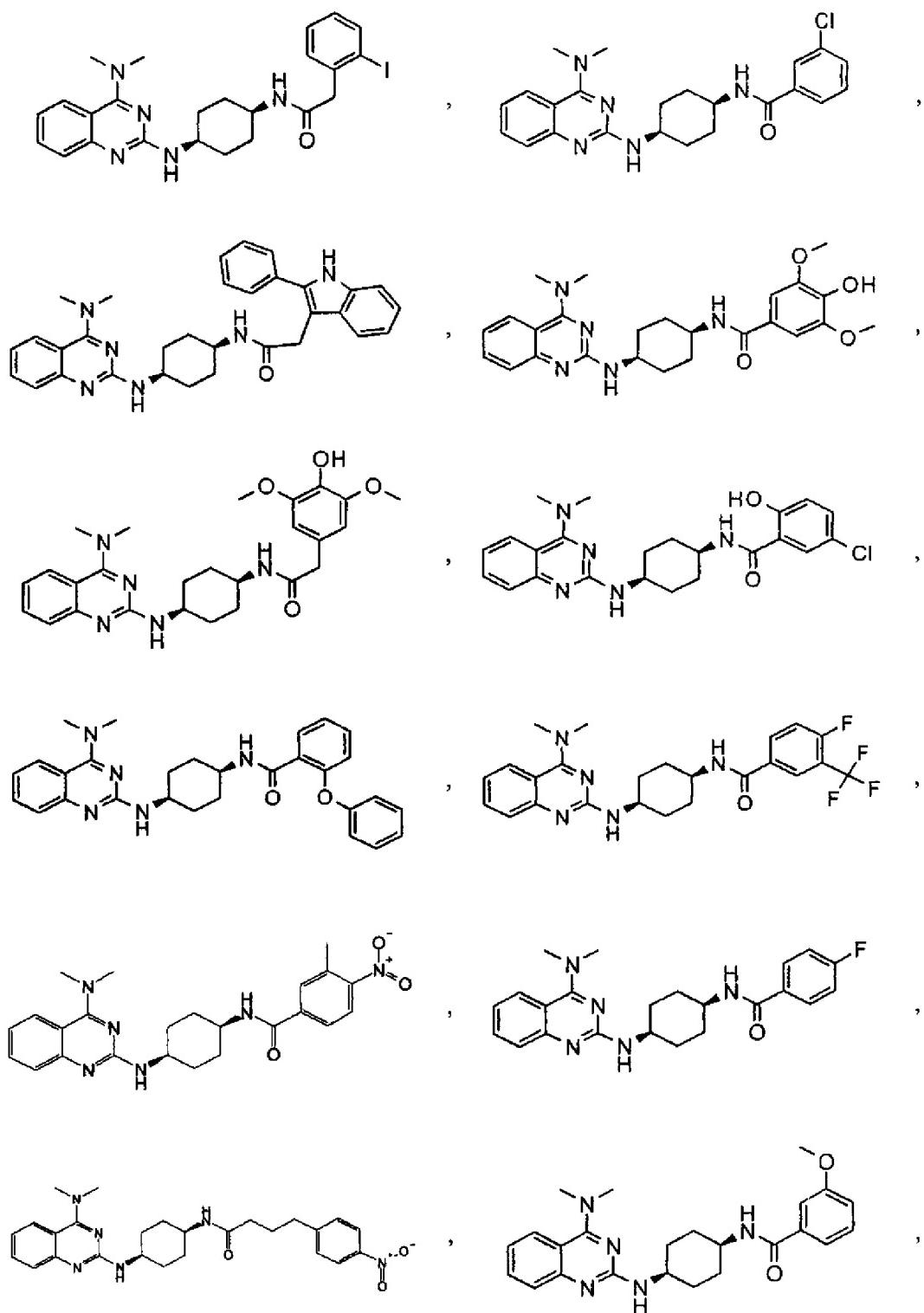
【化85】



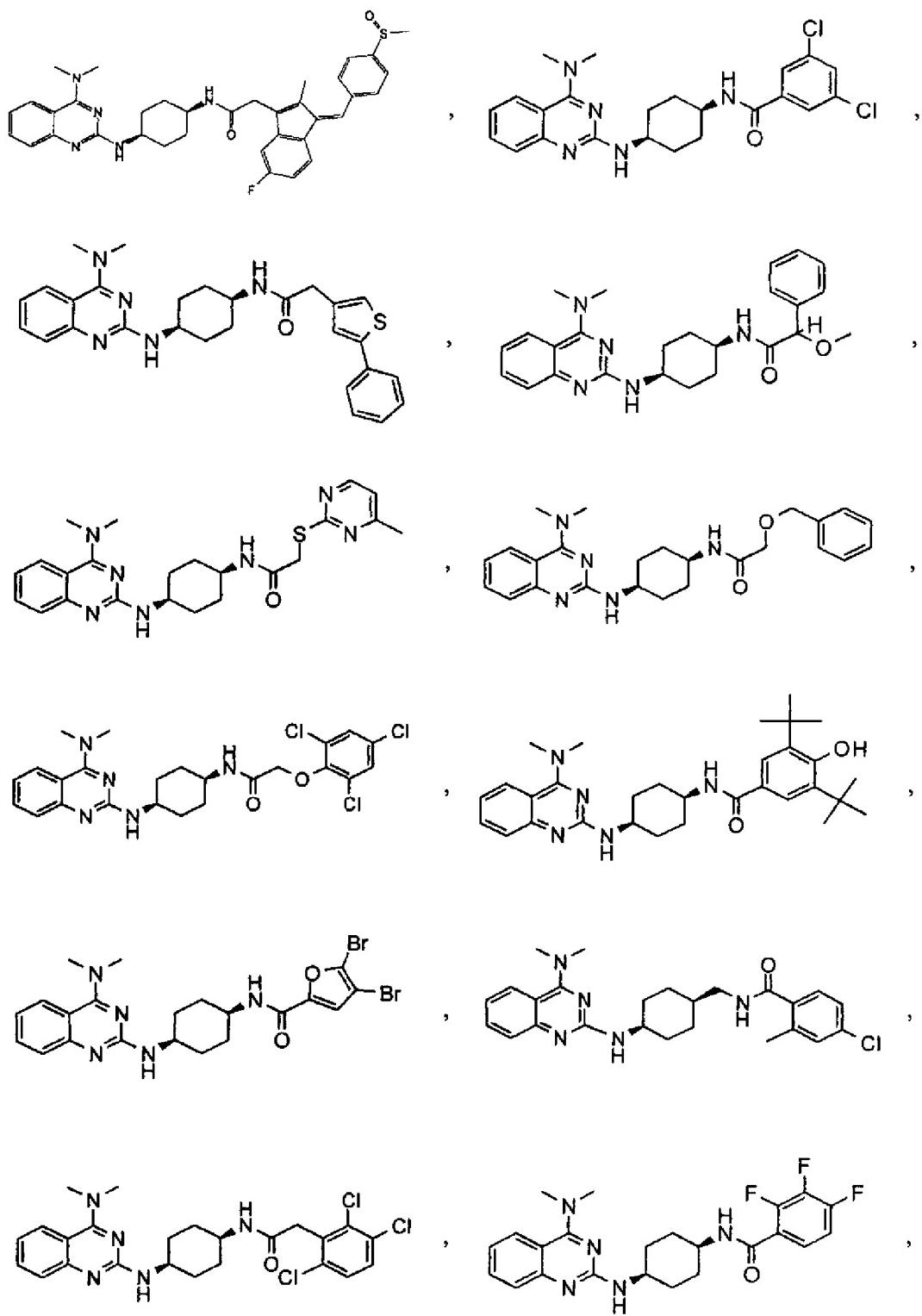
【化86】



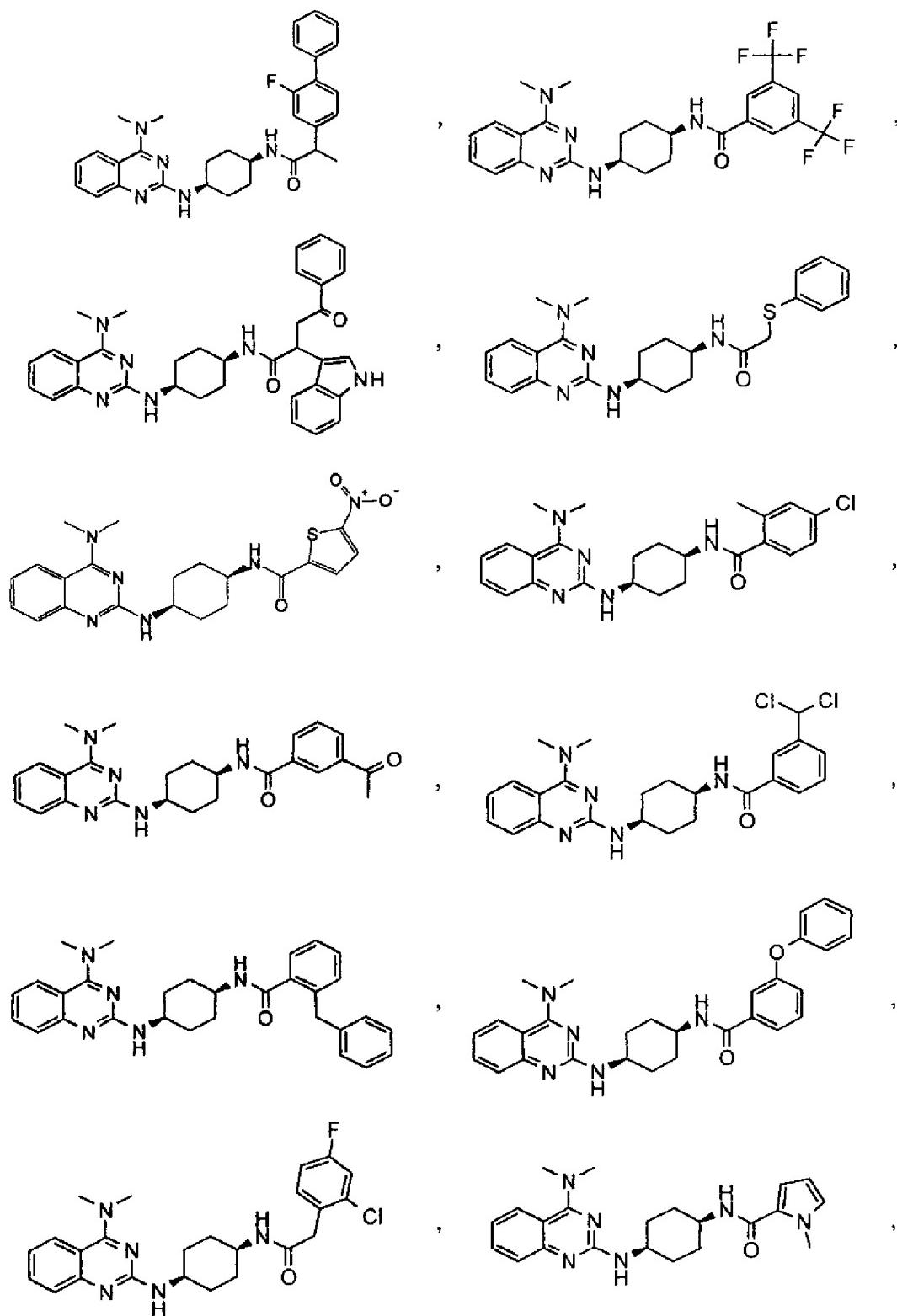
【化87】



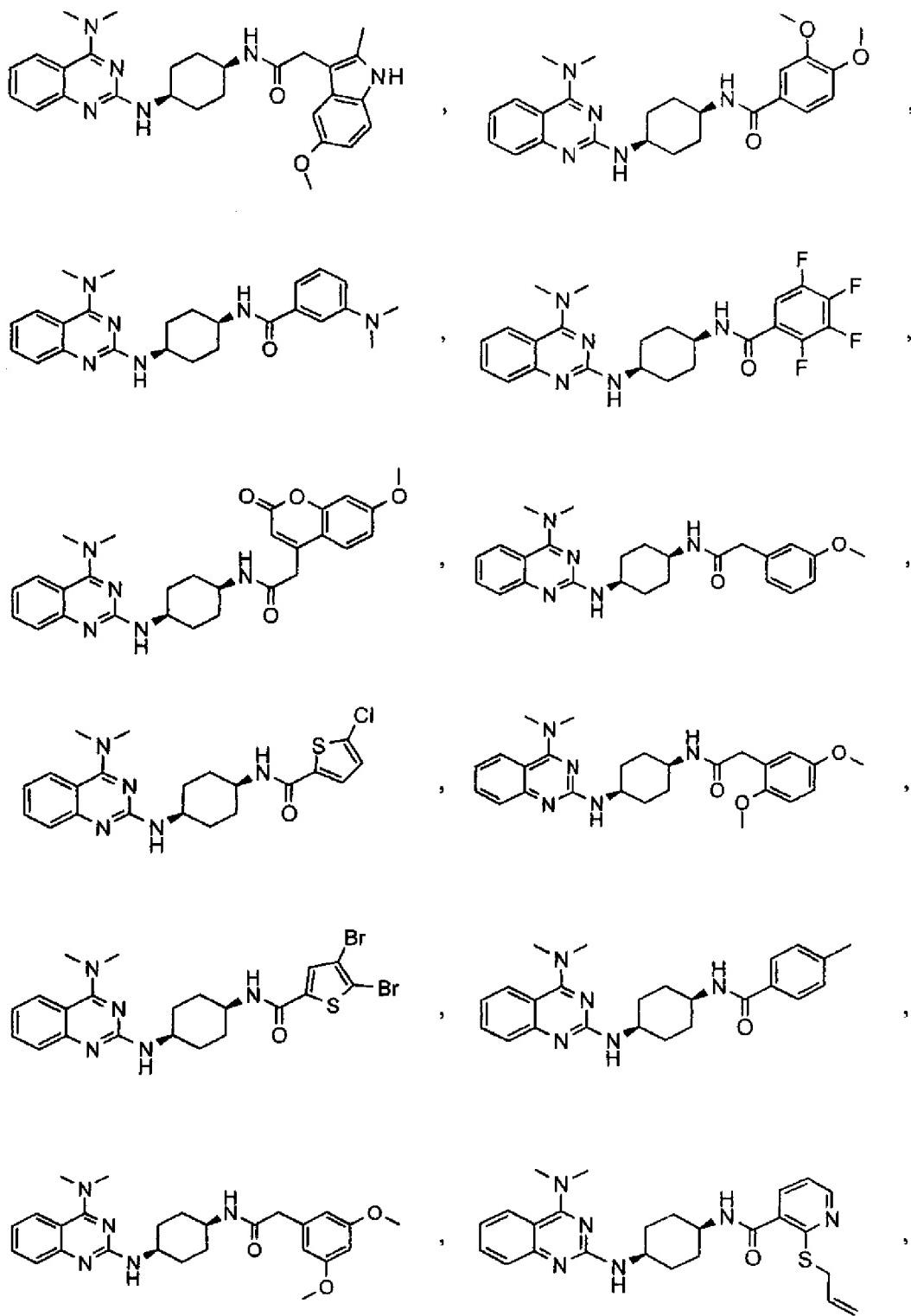
【化88】



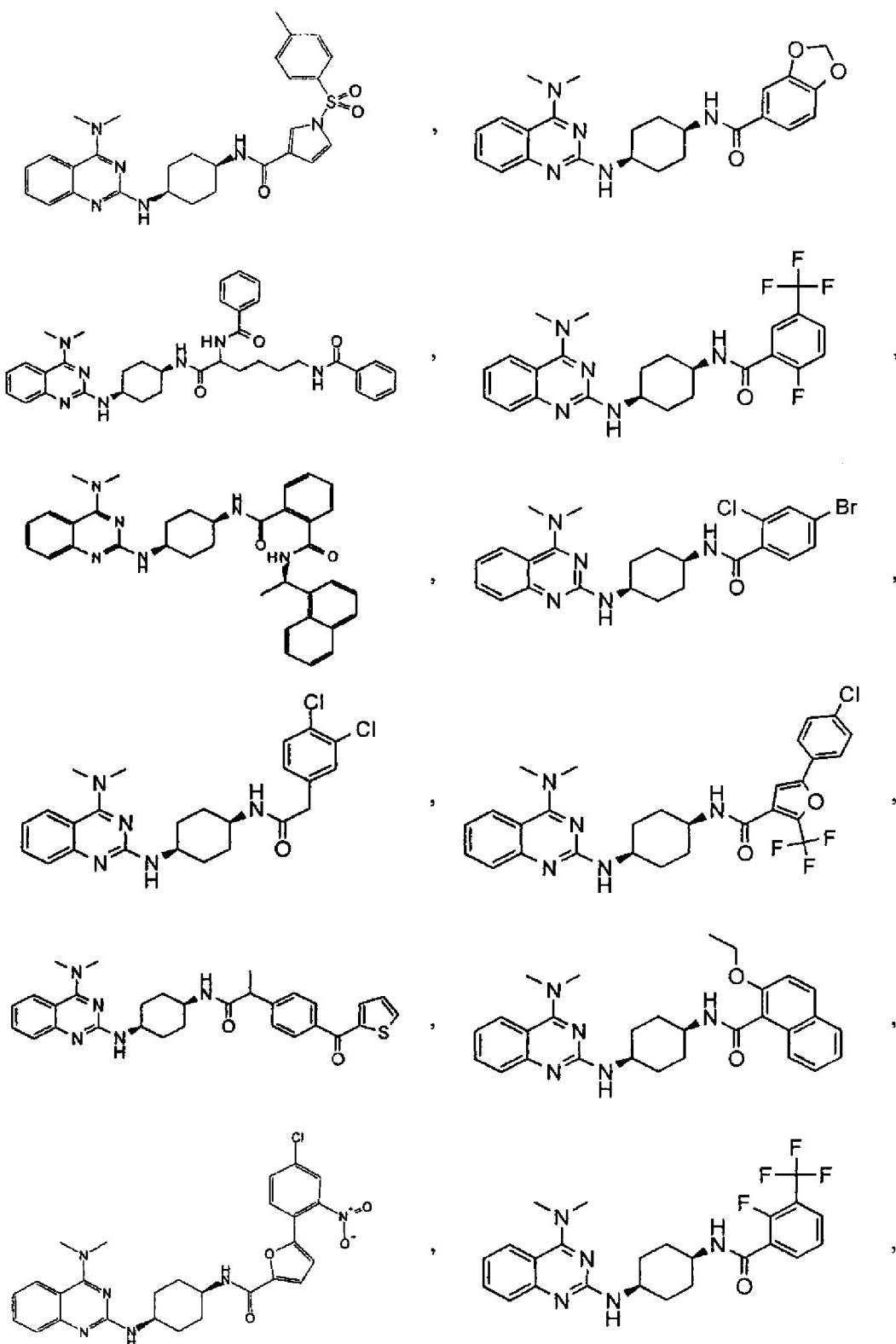
【化89】



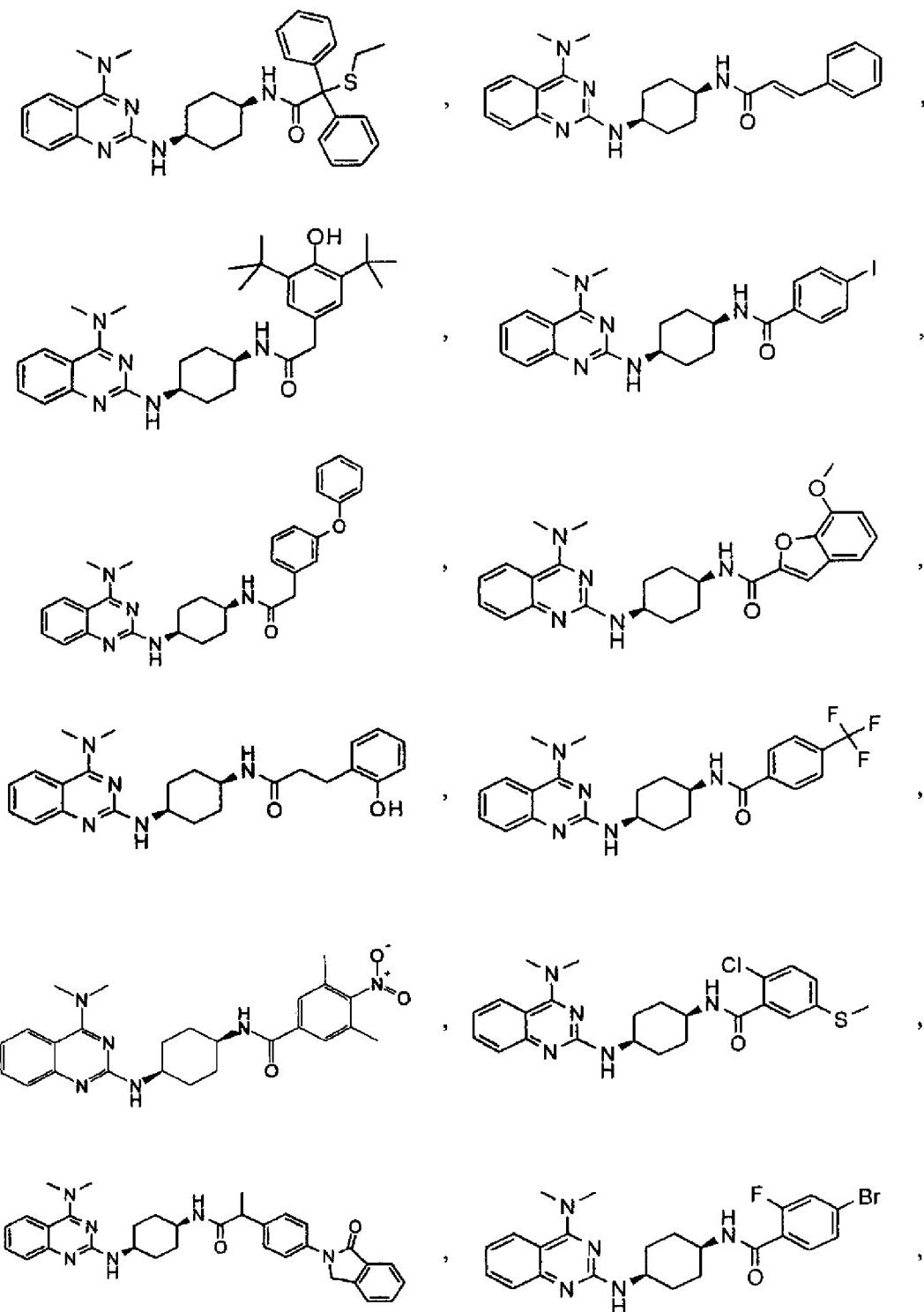
【化90】



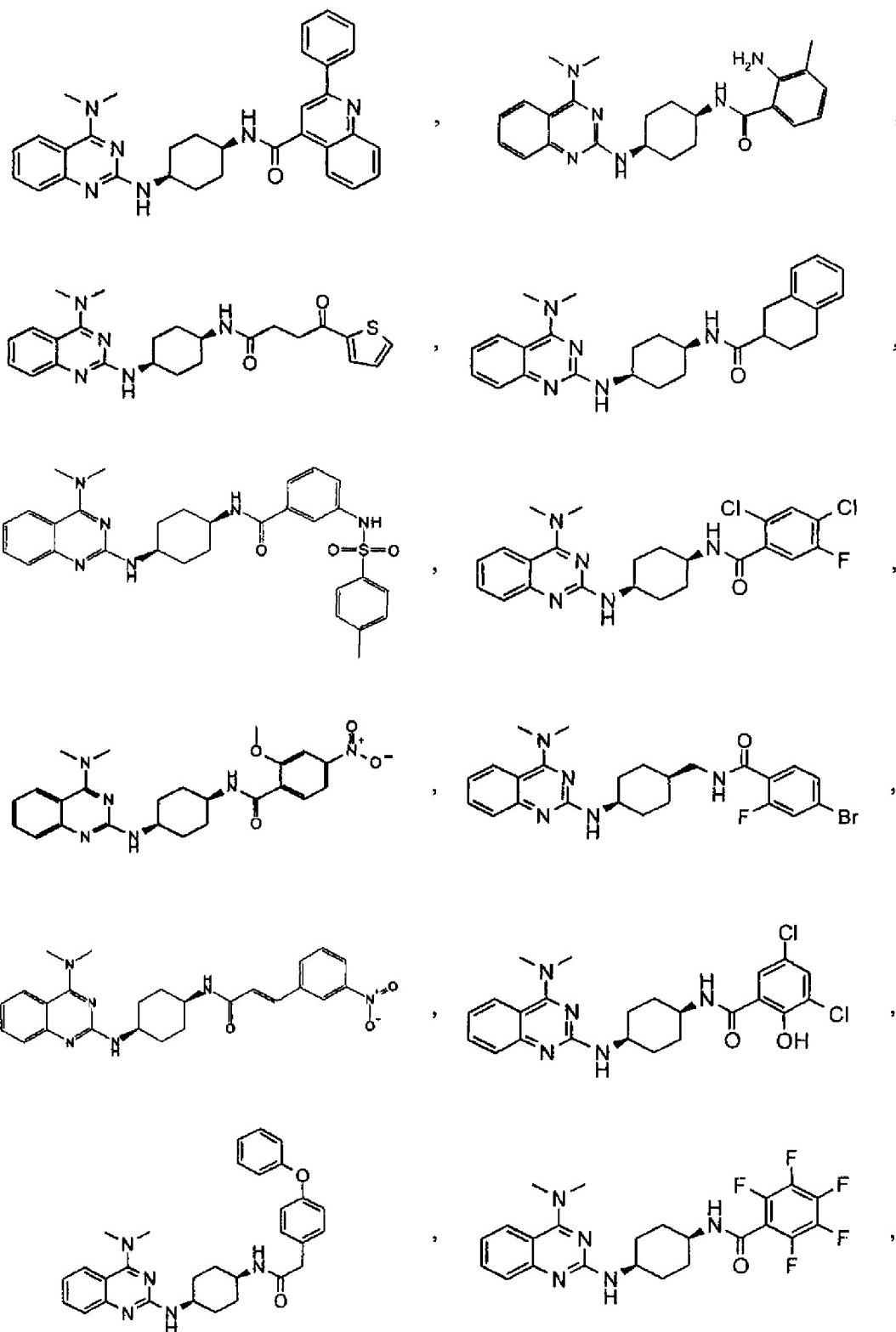
【化91】



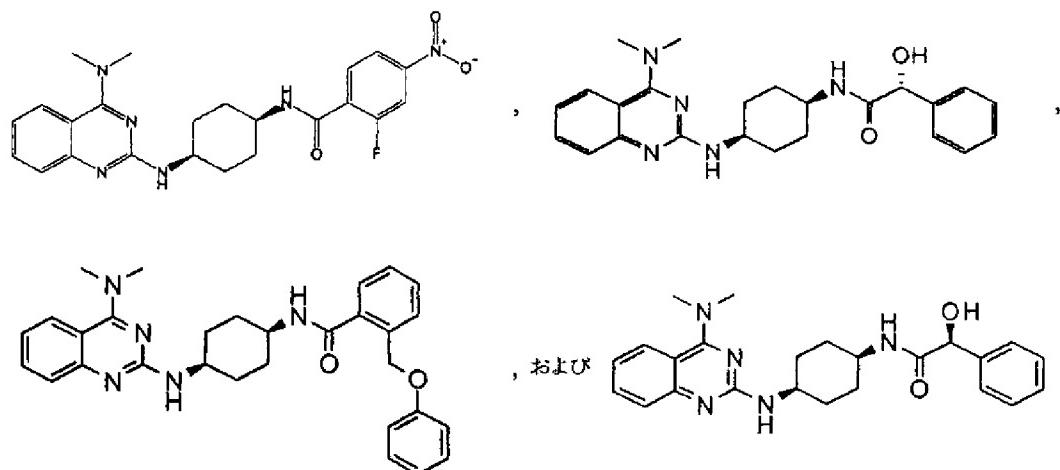
【化92】



【化93】



【化94】



【0130】

本発明の他のより好ましい化合物は、

Qは、式I-Iであり、

R₁は、

(i) C₁～C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

・C₅～C₆シクロアルキル、

・炭素環式アリール、

・ヘテロシクリル、

(ii) C₃～C₆シクロアルキル、

(iii) 炭素環式アリール、

(iv) またはヘテロシクリルを表し、

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式XX～XXIIから選択され、

Yは、-C(O)-であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

ヘテロシクリルは、1,3-ジオキソ-1イソインドリル、1H-インドリル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-1ベンゾ[1,4]ジオキシニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]ジオキセピニル、9,10,10-トリオキソ-1チオキサンテニル、9H-キサンテニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、オキソラニル、ピペリジル、ピリジル、キノキサリル、チエニル、キノリル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0131】

本発明のさらに好ましい他の化合物は、

Qは、式I-Iであり、

R₁は、

(i) C₁～C₄アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

・シクロペンチル、

・炭素環式アリール、

・ヘテロシクリル、

(i i) 炭素環式アリール、

(i i i) またはヘテロシクリルを表し、

R_2 は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式 $XX \sim XXII$ から選択され、

Yは、 $-C(O)-$ であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、アントラニル、またはビフェニルであり、

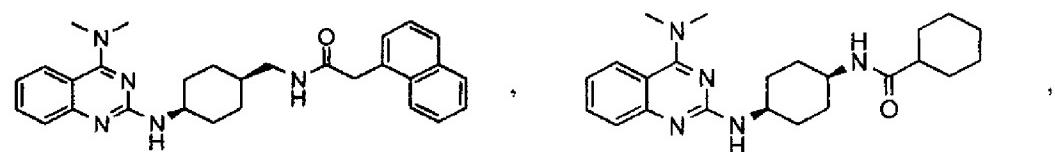
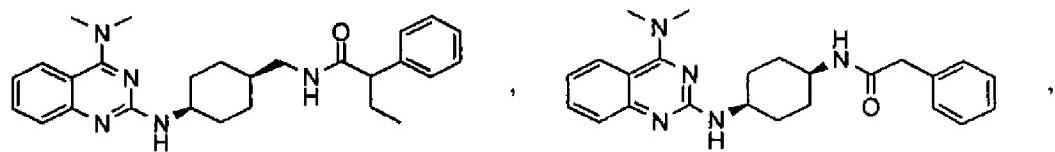
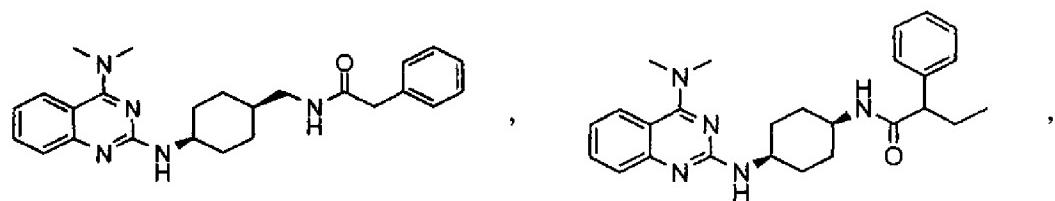
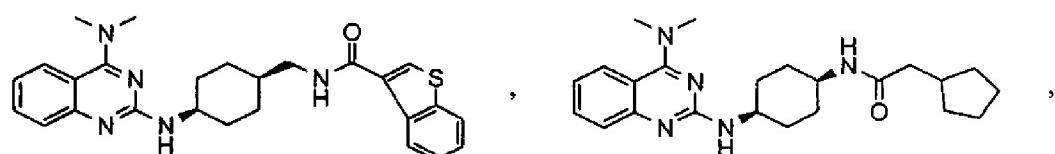
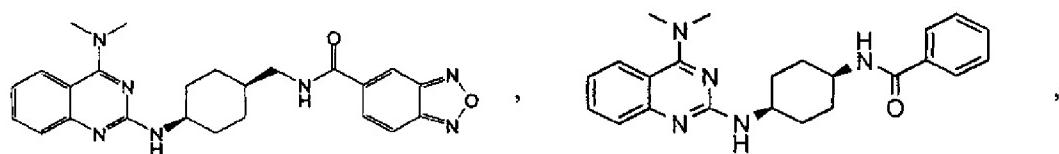
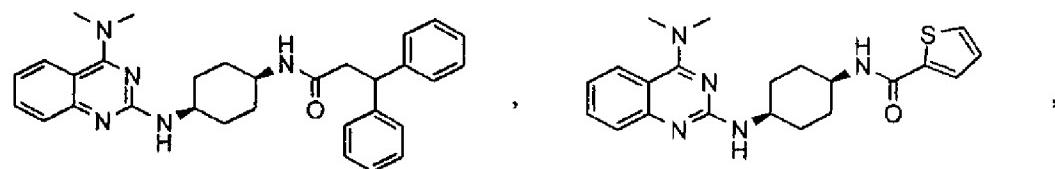
ヘテロシクリルは、9H-キサンテニル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、チエニル、1H-インドリル、キノキサリル、キノリル、またはベンゾチアゾリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式I化合物である。

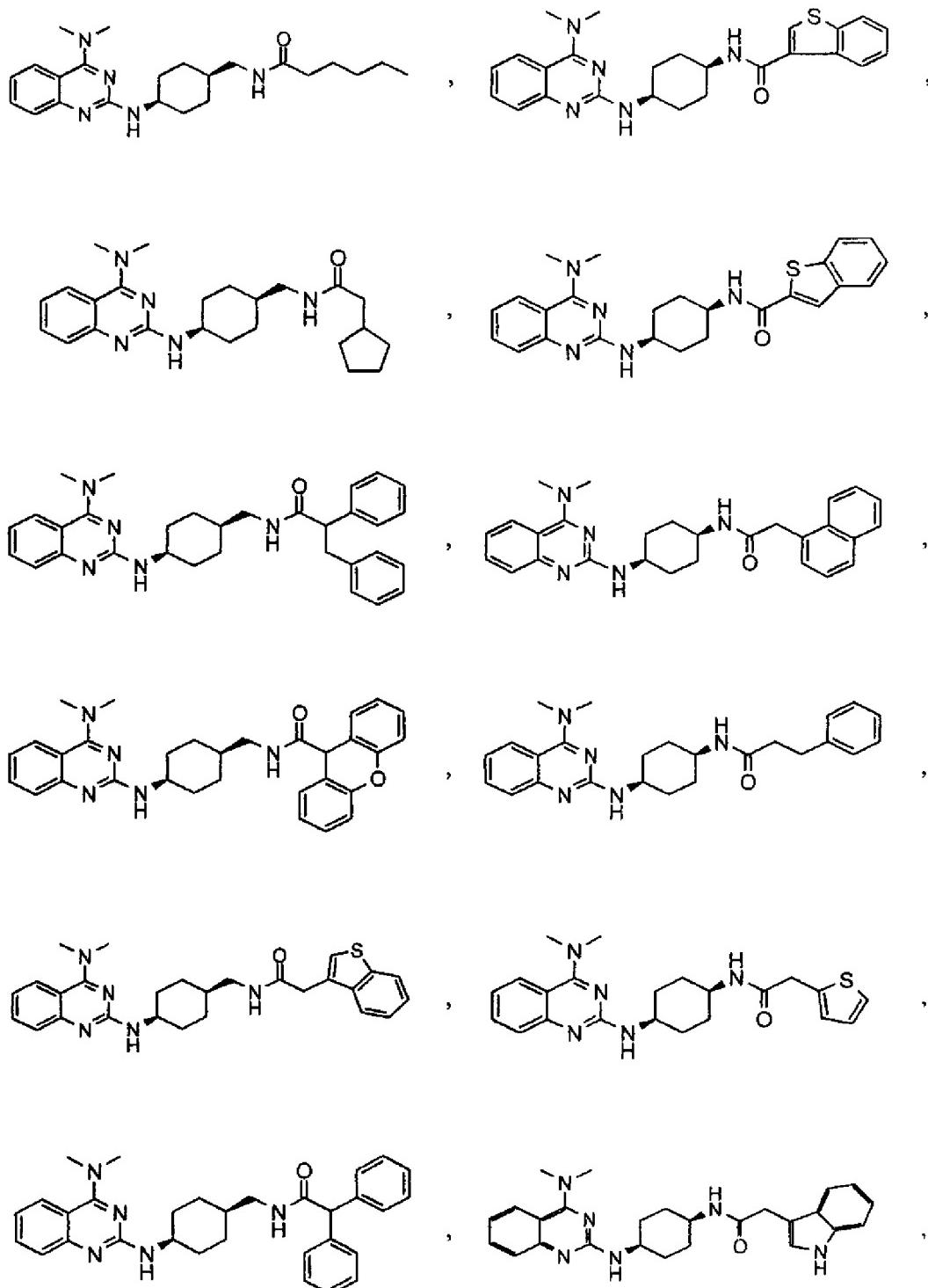
【0132】

以下の化合物または場合によりその塩が特に好ましい。

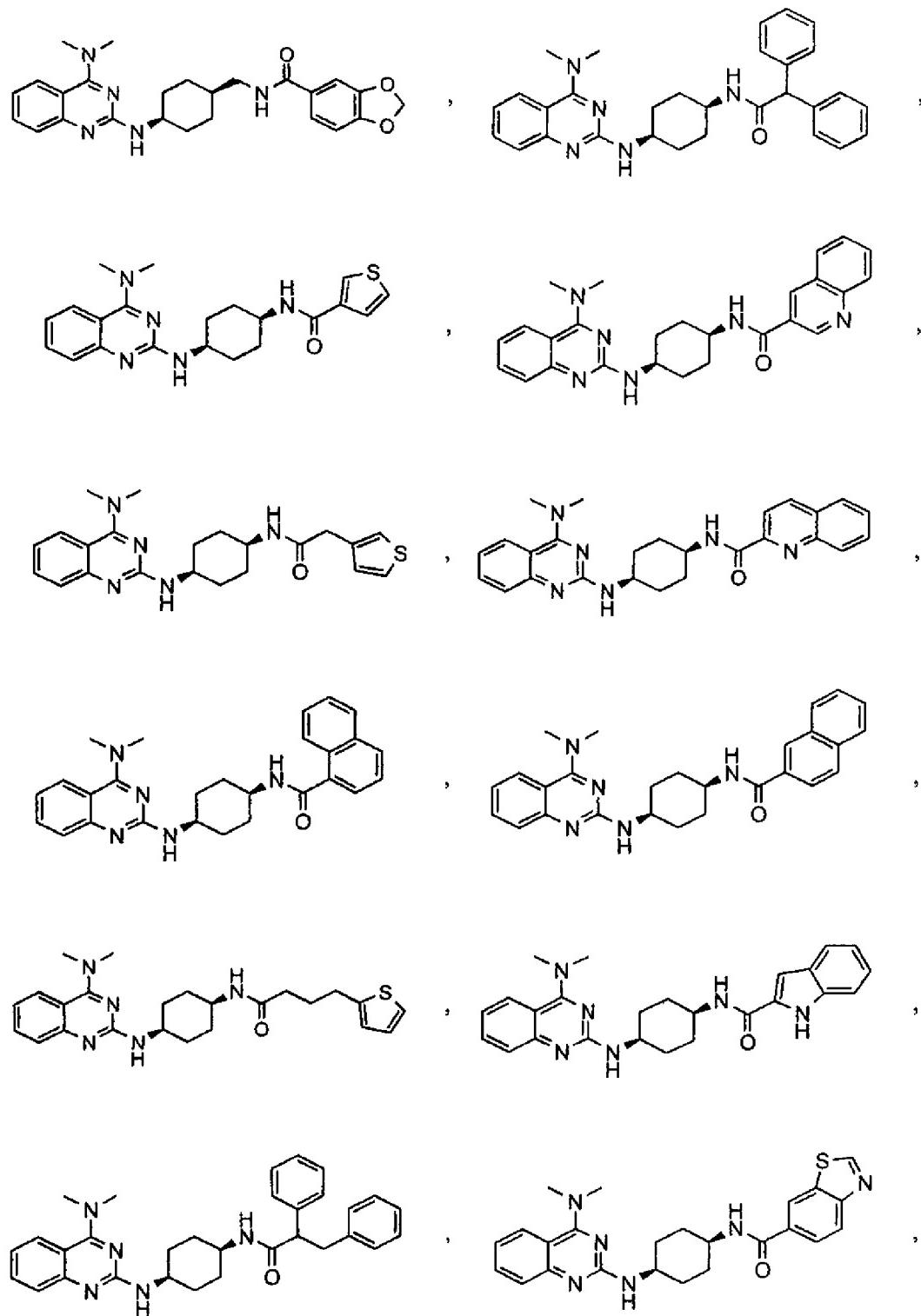
【化95】



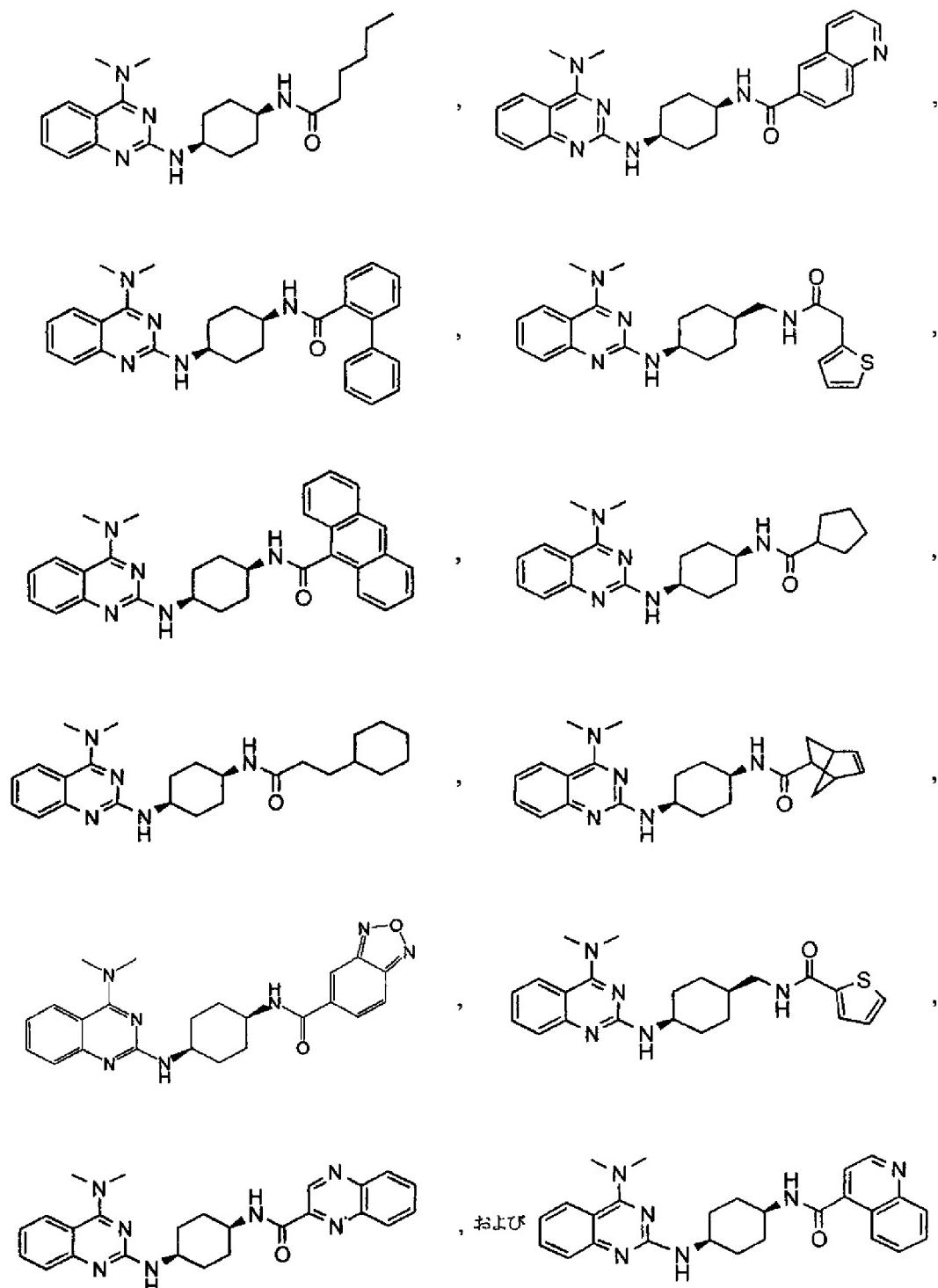
【化96】



【化97】



【化98】



【0133】

本発明の好ましい化合物は、

Qは、式 I-I であり、

R₁は、

(i) C₁～C₁₀アルキル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、

・ハロゲン、

- ・ヒドロキシ、
- ・オキソ、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、
 - ・・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、
 - ・・炭素環式アリールオキシ、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ニトロ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリール、
 - ・・C₁～C₄ アルキル、
 - ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
 - ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・・シアノ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・ヘテロシクリル、

【0134】

- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・C₁～C₄ アルコキシカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
 - ・・ニトロ、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
 - ・C₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルキルチオ、
 - ・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・ハロゲン化モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
 - ・・炭素環式アリール、
 - ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・C₁～C₃ アルコキシ、
 - ・・炭素環式アリールチオ、
 - ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールチオ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・C₁～C₃ アルキル、
 - ・・炭素環式アリールスルホニル、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリールスルホニル、

- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・C₃～C₆ シクロアルキル、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換されたC₃～C₆ シクロアルキル、
- ・カルボシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₂～C₃ アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、
- ・C₁～C₃ アルキルスルフィニルで置換された炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、

【0135】

- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄ アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄ アルキル、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・ハロゲン、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・ハロゲン化C₁～C₃ アルコキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
- ・ハロゲン、
- ・炭素環式アリール、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・ハロゲン化C₁～C₃ アルキルチオ、
- ・C₁～C₃ アルキルスルホニル、
- ・C₃～C₆ シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・C₁～C₃ アルキル、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃ アルコキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0136】

(i i) $C_2 \sim C_8$ アルケニル、下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、

・ハロゲン、

・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、・炭素環式アリールで置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、

・炭素環式アリール、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・ハロゲン、

・・ヒドロキシ、

・・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、・・ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、

・・ヘテロシクリル、

・ニトロで置換されたヘテロシクリル、

(i i i) $C_2 \sim C_4$ アルキニル、炭素環式アリールで置換された $C_2 \sim C_4$ アルキニル、(i v) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、・ $C_1 \sim C_3$ アルキル、・下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、

・・ヒドロキシ、

・・オキソ、

・・炭素環式アリール、

・モノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、

・炭素環式アリール、

【0137】

(v) $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、

(v i) カルボシクリル、

下記のものから独立に選択された置換基で置換されたカルボシクリル、

・ヒドロキシ、

・ニトロ、

(v i i) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・ハロゲン、

・ヒドロキシ、

・シアノ、

・ニトロ、

・ $C_1 \sim C_9$ アルキル、・下記のものから独立に選択された置換基で置換された $C_1 \sim C_9$ アルキル、

・・ハロゲン、

・・ヒドロキシ、

・・オキソ、

・・ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、

・・炭素環式アリールオキシ、

・・モノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノーN-オキシ、・・モノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、・・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジー $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、

・・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、

- ・・C₁～C₃ アルコキシで置換されたモノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃ アルキルで置換されたヘテロシクリル、

【0138】

- ・C₂～C₃ アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃ アルケニル、
- ・C₁～C₉ アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉ アルコキシ、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・カルボキシ、
- ・・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・・ヘテロシクリル、
- ・・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・・・ハロゲン、
- ・・・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、
- ・C₂～C₃ アルケニルオキシ、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルオキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₄ アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₄ アルキル、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・ヘテロシクリルオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキル、

【0139】

- ・炭素環式アリールで置換されたS(O)₂O、
- ・カルボキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノーまたはジーC₁～C₃ アルキルアミノカルボニル
- ・アミノ、
- ・モノーまたはジーC₁～C₄ アルキルアミノ、
- ・シアノで置換されたモノーまたはジーC₁～C₄ アルキルアミノ、
- ・モノーまたはジー炭素環式アリールアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・C₁～C₃ アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、

- ・炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリールで置換されたNHC(O)NH、
- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・ハロゲン化C₁～C₃アルキルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルキルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノスルホニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・C₁～C₇アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₇アルキル、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、

【0140】

- (v i i i) ヘテロシクリル、
- または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヒドロキシ、
- ・・オキソ、
- ・・C₁～C₃アルキルカルボニルオキシ、
- ・・C₁～C₃アルコキカルボニル、
- ・・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルチオ、
- ・・炭素環式アリール、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・ニトロ、
- ・・・ヘテロシクリル、

【0141】

- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルコキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・C₁～C₃アルキルで置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノ、
- ・C₁～C₄アルキルカルボニルアミノ、

- ・C₁～C₃アルキルチオ、
- ・炭素環式アリールチオ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールチオ、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・ヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃アルキルで置換されたヘテロシクリルチオ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₄アルキルで置換された炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルコキシ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・C₁～C₃アルコキシカルボニルを表し、

【0142】

R₂は、-NHNH₂、-NHNHBoc、-N(R_{2a})(R_{2b})、モルホリノ、4-アセチルピペラジル、または4-フェニルピペラジルであり、

ここで、R_{2a}は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

R_{2b}は、C₁～C₄アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルキル、

- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・アミノ、
- ・-NHBoc、
- ・C₃～C₆シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・C₁～C₃アルコキシ、
- ・・-SO₂NH₂、
- ・・ヘテロシクリル、

C₃～C₆シクロアルキル、炭素環式アリール、下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- または式IVの基、

ここで、Bocは、カルバミン酸tert-ブチルエステルであり、R₃は、C₁～C₃アルキルまたは下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキ

ル、

- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・C₁～C₃アルコキシで置換された炭素環式アリール、
Lは、式V～X IXから選択され、
ここで、R₄は、HまたはC₁～C₃アルキルであり、

【0143】

R₅は、H、C₁～C₃アルキル、または置換炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキルであり、

Yは-(CH₂)_mであり、mは0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、フェナントリル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、9H-フルオレニル、9-オキソーフルオレニル、アセナフチル、アントラキノニル、インダニル、またはインデニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 3-ジオキソ-イソインドリル、1, 3-ジオキソラニル、1H-インドリル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジル、1H-ピロリル、2, 2', 5', 2"-ターチオフェニル、2, 2'-ビチオフェニル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、2, 4-ジヒドロ-3-オキソーピラゾリル、2H-ベンゾピラニル、2-オキソーピロリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセビニル、4H-ベンゾ[1, 3]ジオキシニル、4H-ベンゾピラニル、4-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-インドリル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9H-カルバゾリル、9H-キサンテニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、フリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、モルホリニル、オキソラニル、ピペラジル、ピペリジル、ピラゾロ[5, 1-b]チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、またはチオラニルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0144】

本発明の他の好ましい化合物は、

Qは、式IIであり、

R₁は、

- (i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₀アルキル、
- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・シアノで置換されたモノ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたモノ-またはジ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・モノ-炭素環式アリールアミノ、
- ・メチルで置換されたモノ-炭素環式アリールアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・C₁～C₄アルキル、

- ・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・ヒドロキシで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・・C₁～C₂アルコキシ、
- ・・ハロゲン化C₁～C₂アルコキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

【0145】

- (i i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₈アルケニル、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・炭素環式アリール、
- ・メトキシで置換された炭素環式アリール、
- (i i i) 炭素環式アリールで置換されたC₂～C₄アルキニル、
- (i v) 炭素環式アリールメチルで置換されたシクロヘキシリ、
- (v) カルボシクリル、
- (v i) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・アミノ、
- ・C₁～C₉アルキル、
- ・ハロゲン化C₁～C₉アルキル、
- ・C₁～C₉アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₉アルコキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・プロペニルオキシ、
- ・メチルアミノ、
- ・ジ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・シアノで置換されたジ-C₁～C₂アルキルアミノ、
- ・メチルチオ、
- ・ハロゲン化メチルチオ、
- (v i i) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₄アルキル、
- ・ヒドロキシで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄アルキル、
- ・メトキシ、
- ・C₁～C₂アルコキシカルボニル、
- ・メトキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・ハロゲン化メチル、
- ・ヘテロシクリルを表し、

【0146】

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、
Lは、式V a、V I I I a、またはIX aから選択され、
ここで、R₄およびR₅は、HまたはC₁～C₃アルキルから独立に選択され、
Yは-(CH₂)_mであり、mは0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、フェナントリル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、9H-フルオレニル、アセナフチル、またはアントラキノニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2-ジヒドロ-3-オキソピラゾリル、1, 3-ジオキソラニル、1H-インドリル、1H-ピロリル、2, 2', 5', 2"-ターチオフェニル、2, 2'-ビチオフェニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、4-オキソ-ベンゾピラニル、9H-カルバゾリル、9H-キサンテニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキソラニル、ピラゾロ[5, 1-b]チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノキサリル、チアゾリジル、チアゾリル、チエニル、2H-ベンゾピラニル、4H-ベンゾ[1, 3]ジオキシニル、アゼチジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、モルホリニル、または2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0147】

本発明の他のさらに好ましい化合物は、

Qは式IIであり、

R₁は、

(i) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₇アルキル、

- ・メトキシ、
- ・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・ハロゲン化炭素環式アリールオキシ、
- ・シアノで置換されたモノーエチルアミノ、
- ・炭素環式アリールで置換されたジーメチルアミノ、
- ・モノー炭素環式アリールアミノ、
- ・メチルで置換されたモノー炭素環式アリールアミノ、
- ・メチルで置換された炭素環式アリールスルホニルアミノ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・ハロゲン、

・・ニトロ、

・・C₁～C₄アルキル、

・・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₄アルキル、

・・ヒドロキシで置換されたC₁～C₄アルキル、

・・メトキシ、

・・ハロゲン化メトキシ、

・炭素環式アリールで置換されたヘテロシクリル、

(ii) 下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₂～C₇アルケニル、

・炭素環式アリールで置換されたメトキシ、

・炭素環式アリール、

・メトキシで置換された炭素環式アリール、

【0148】

(i) 炭素環式アリールで置換されたブチニル、

(iv) 炭素環式アリールメチルで置換されたシクロヘキシリ、

(v) カルボシクリル、

(vi) 炭素環式アリール、

下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・ヒドロキシ、
- ・シアノ、
- ・アミノ、
- ・C₁～C₂アルキル、
- ・ハロゲン化メチル、
- ・C₁～C₃アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルコキシ、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ハロゲン化炭素環式アリール、
 - ・・プロペニルオキシ、
 - ・・ジーC₁～C₂アルキルアミノ、
 - ・・シアノで置換されたジーC₁～C₂アルキルアミノ、
 - ・・メチルチオ、
 - ・・ハロゲン化メチルチオ、
- (v i i) ヘテロシクリル、

または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・ヒドロキシで置換されたC₁～C₃アルキル、
- ・炭素環式アリールで置換されたC₁～C₃アルキル、
- ・メトキシ、
- ・エトキシカルボニル、
- ・メトキシカルボニルで置換された炭素環式アリールチオ、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
 - ・・ハロゲン、
 - ・・ハロゲン化メチル、
 - ・・ヘテロシクリルを表し、

【0149】

R₂は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

Lは、式XX～XXIIから選択され、

Yは、-(CH₂)_mであり、mは、0または1であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、

カルボシクリルは、アセナフチルであり、

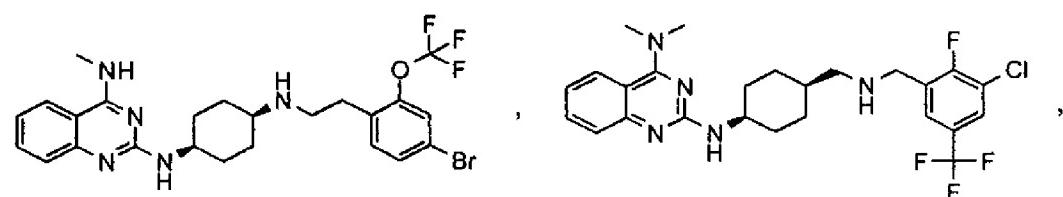
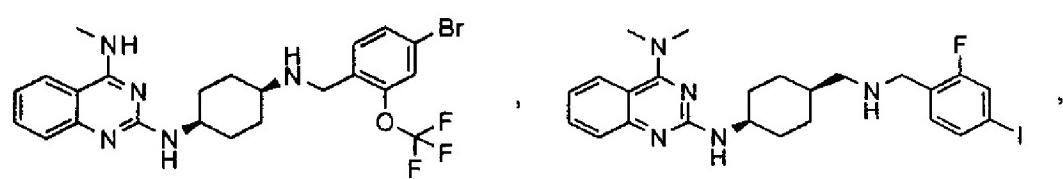
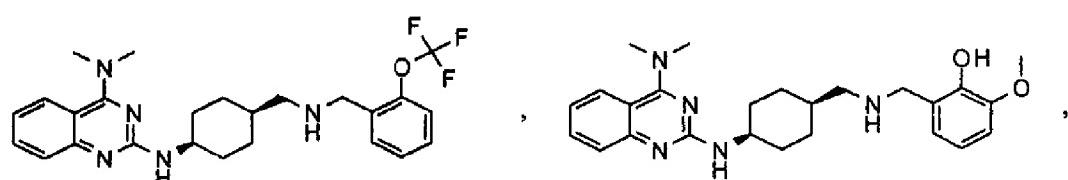
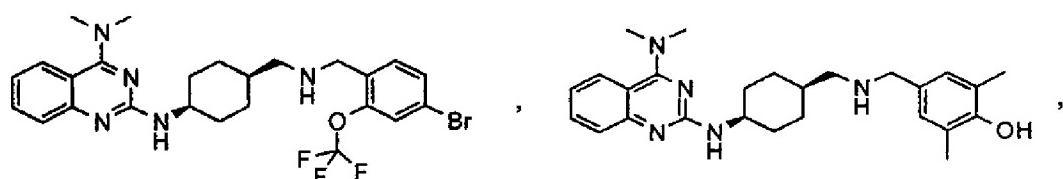
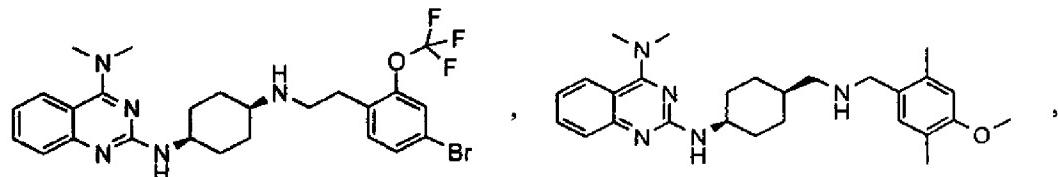
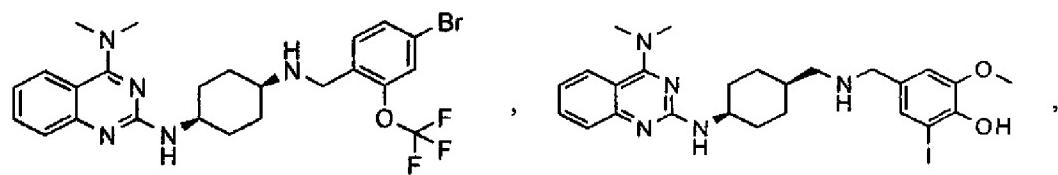
ヘテロシクリルは、1H-インドリル、1H-ピロリル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、9H-カルバゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、フリル、ピラゾリル、チエニル、4-オキソーベンゾピラニル、アゼチジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、ピリジル、イミダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、またはベンゾ[b]チエニルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

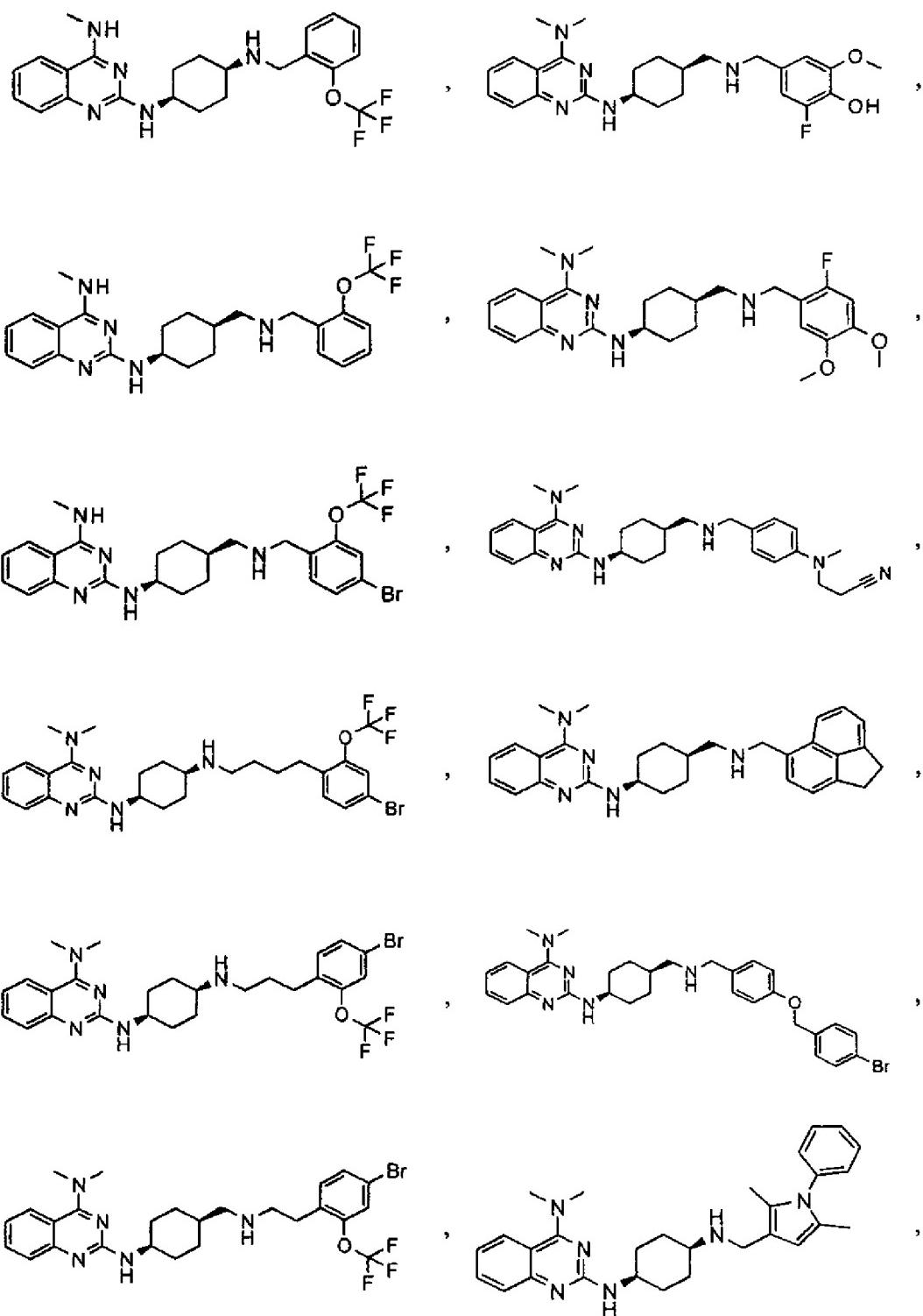
【0150】

以下の化合物または場合によりその塩が特に好ましい。

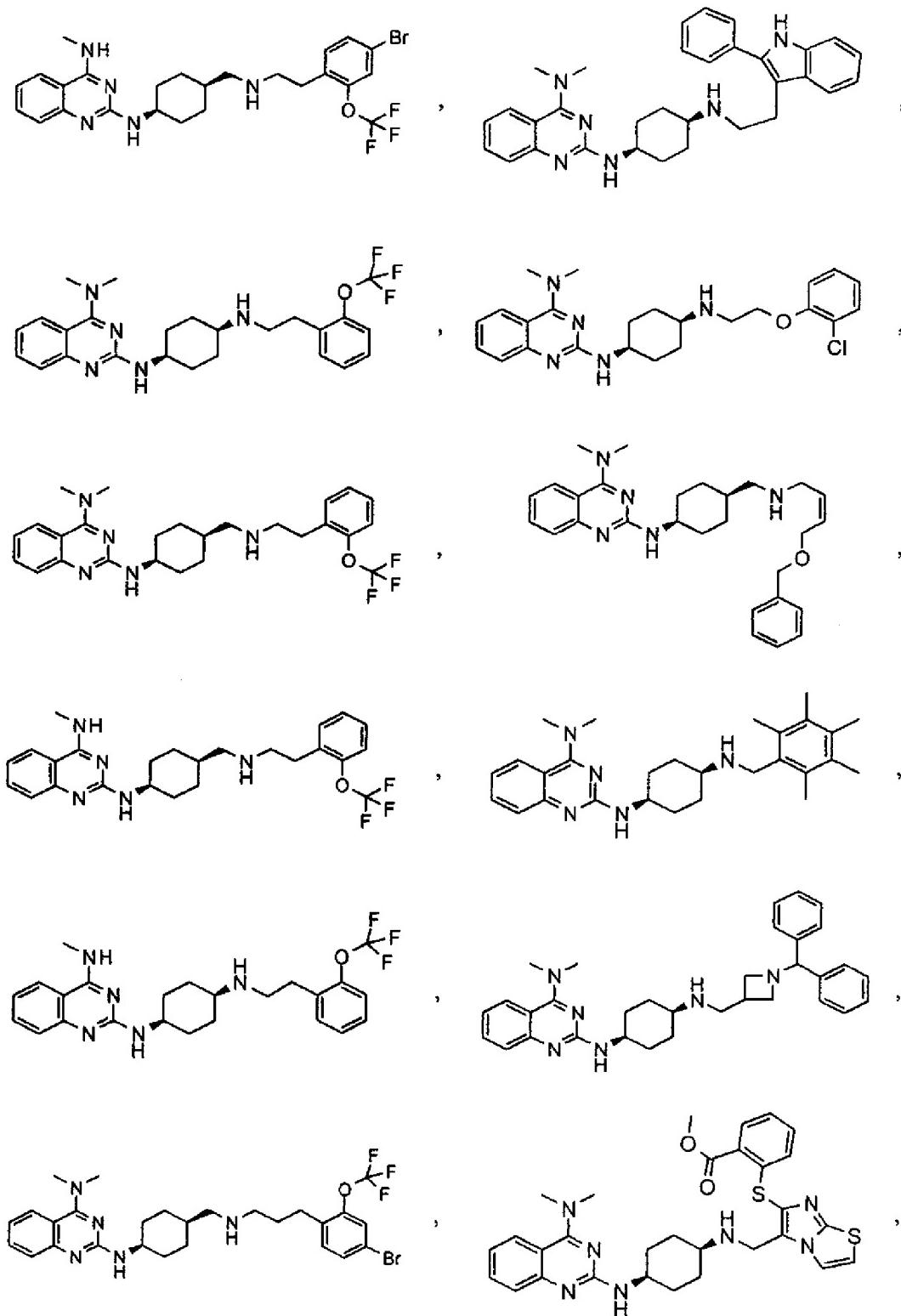
【化99】



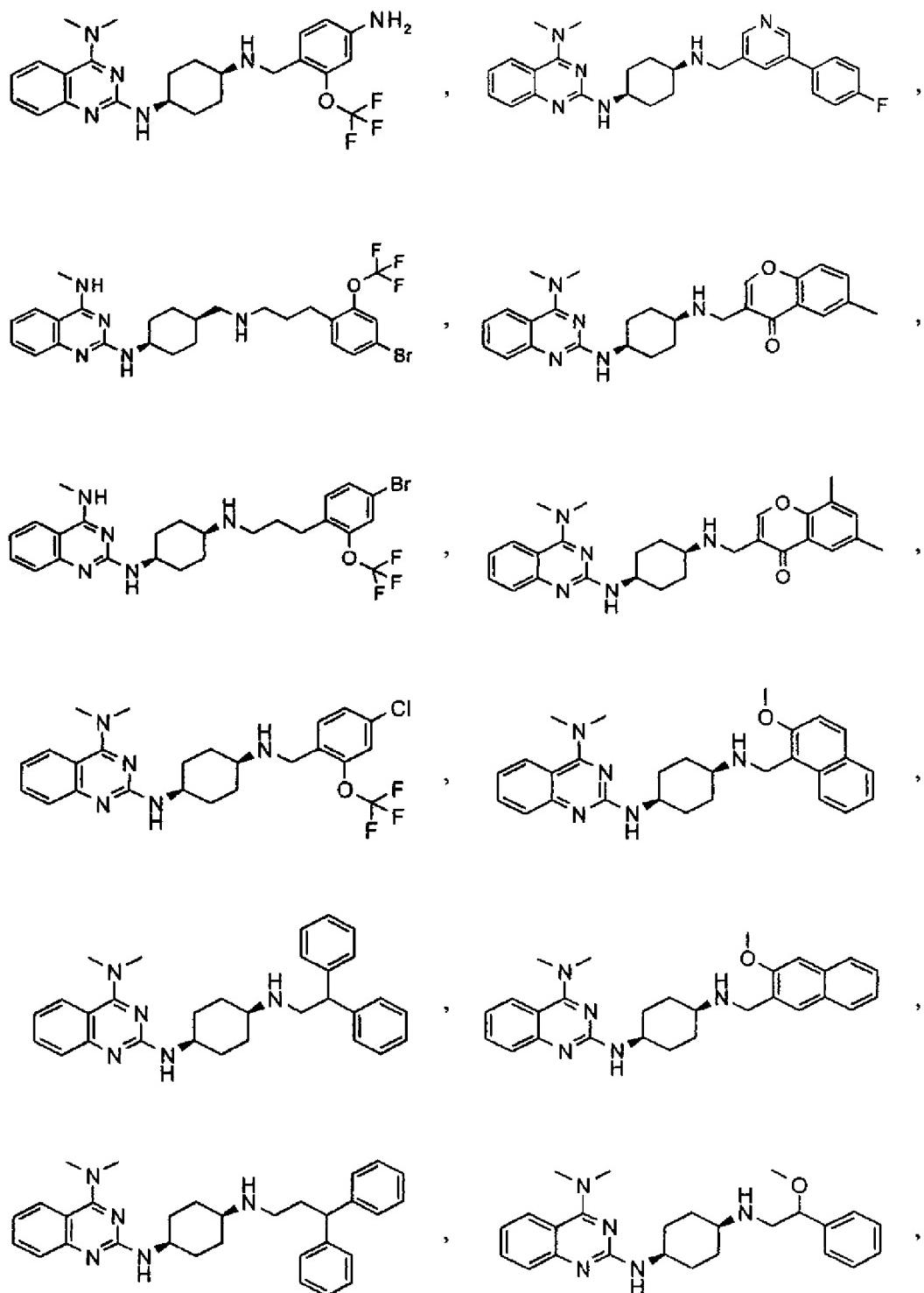
【化100】



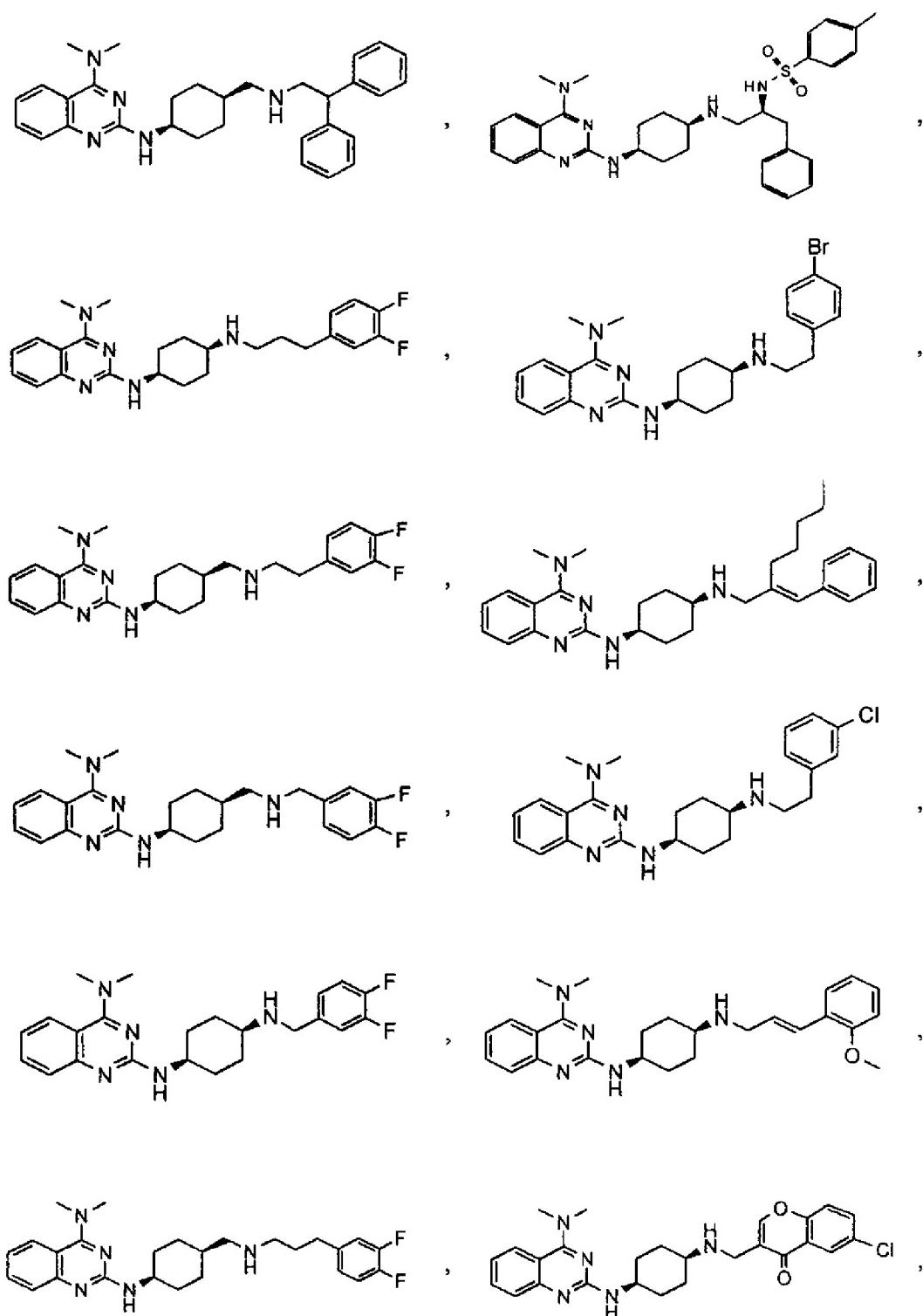
【化101】



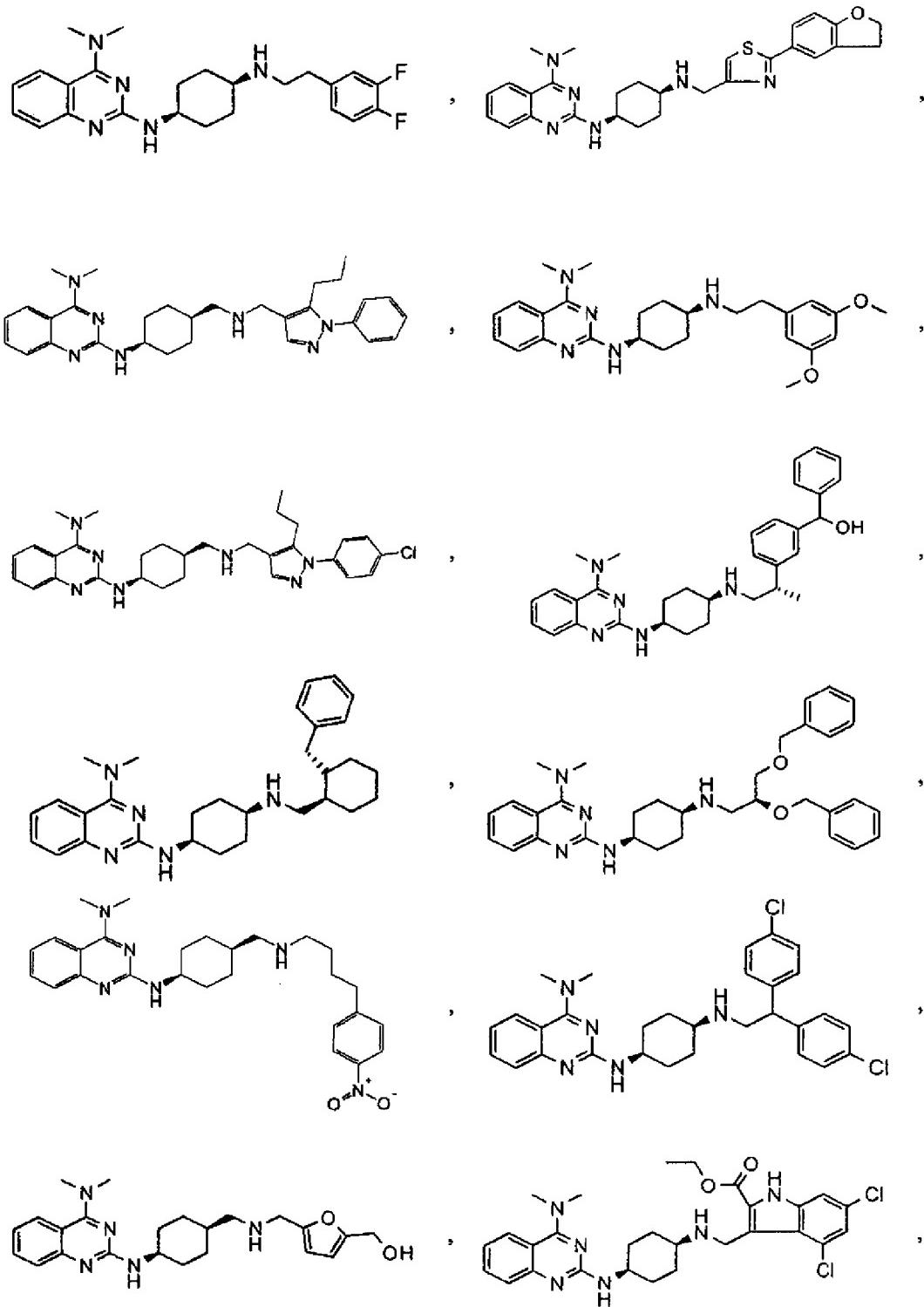
【化102】



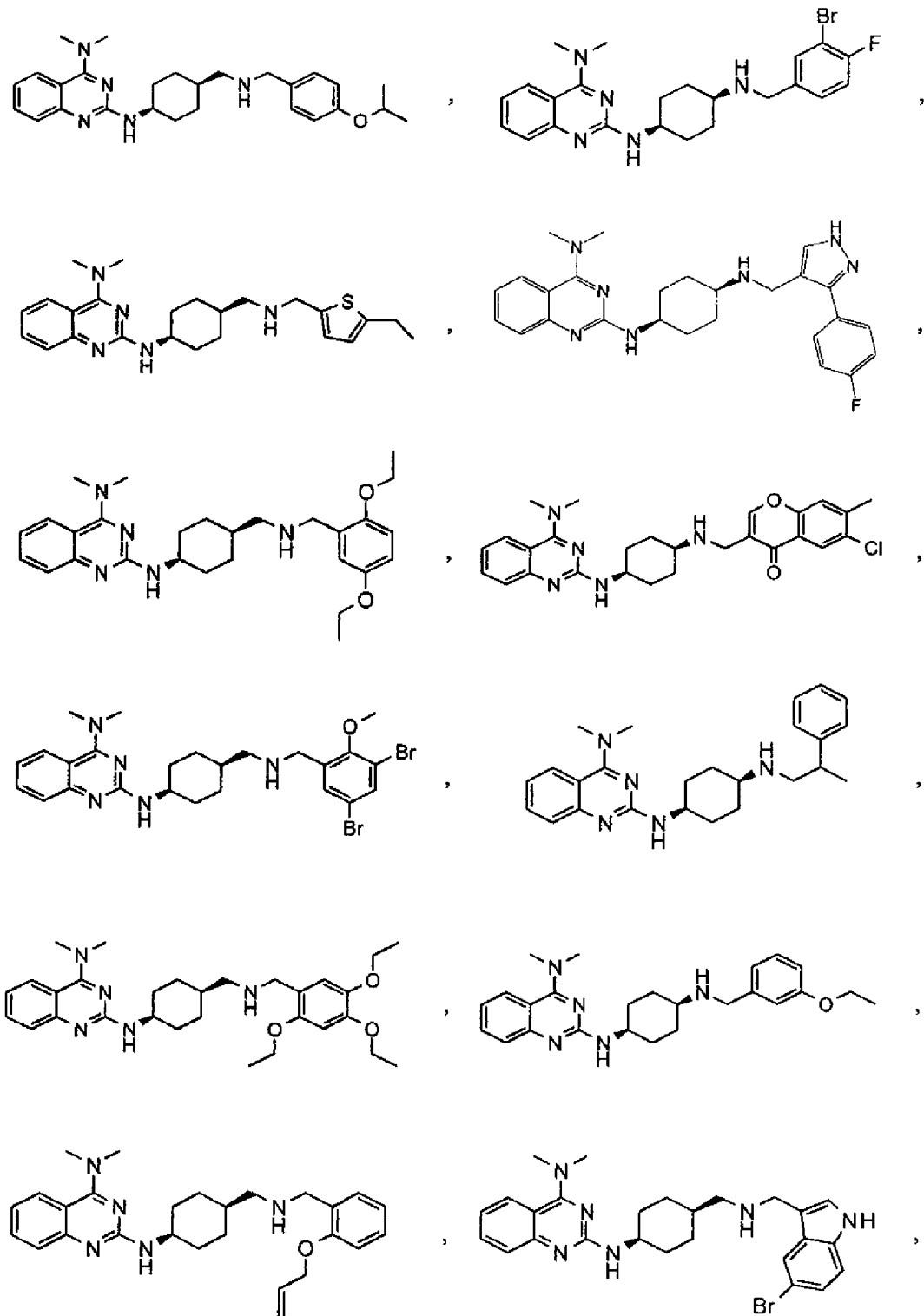
【化103】



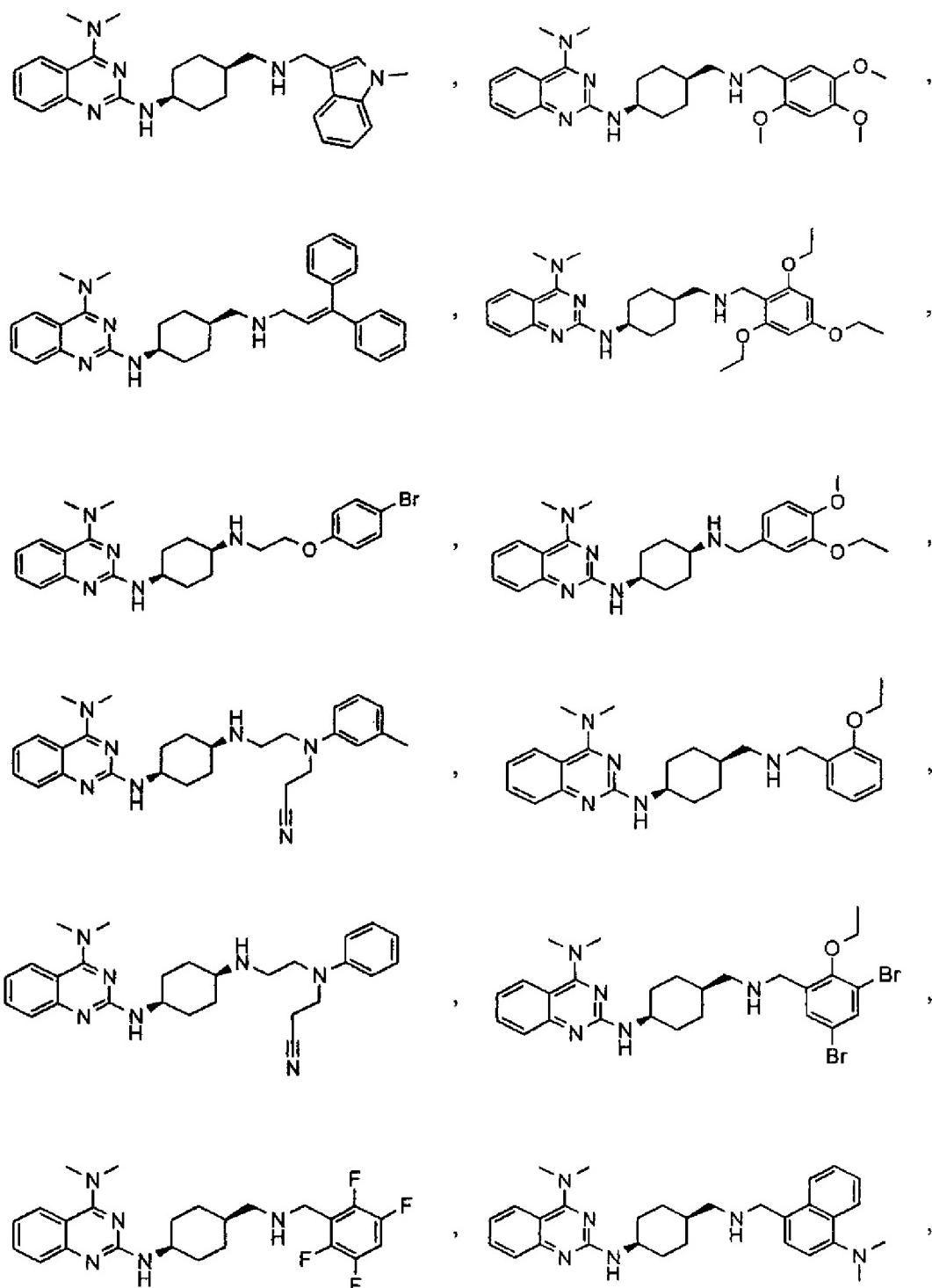
【化104】



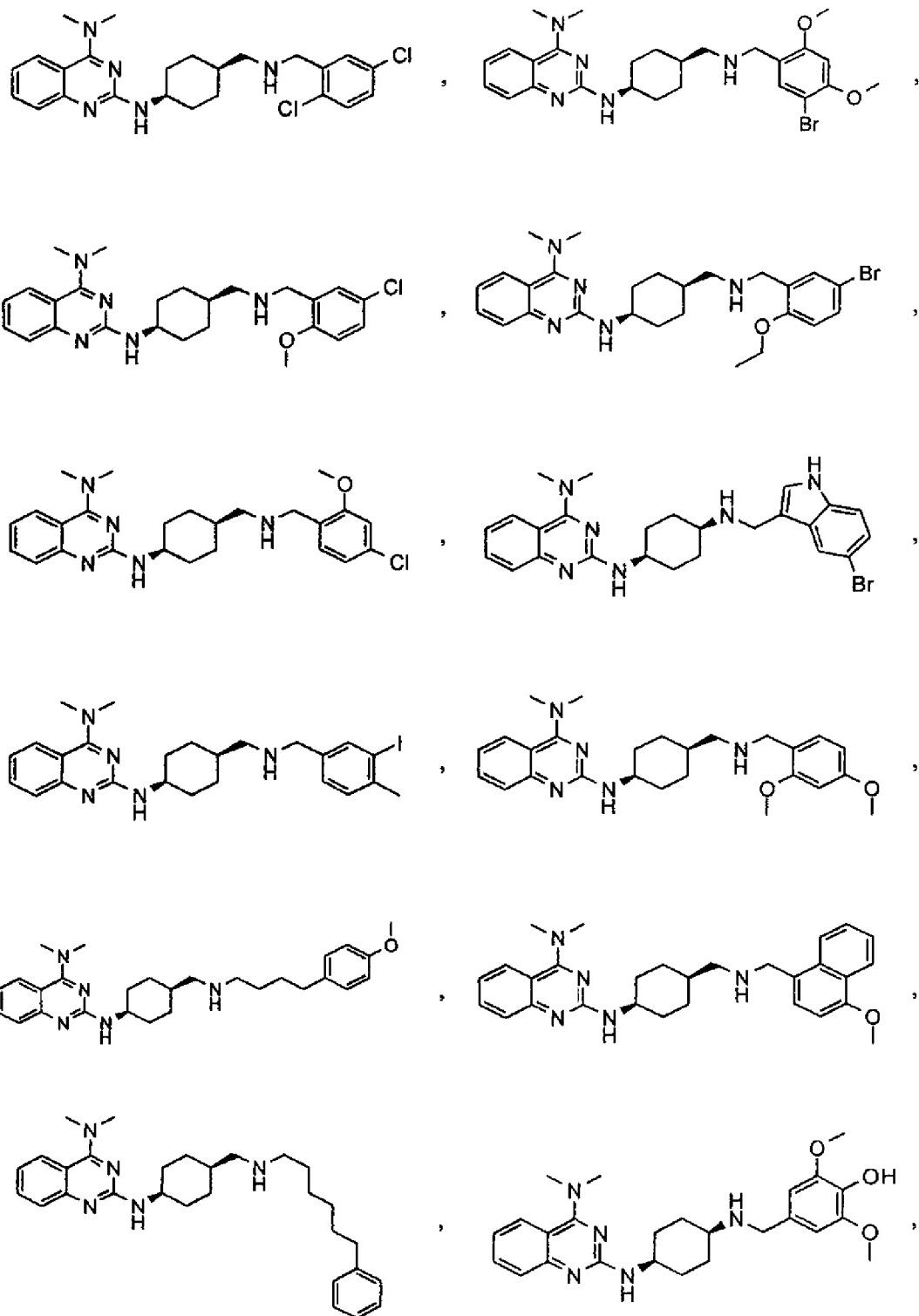
【化105】



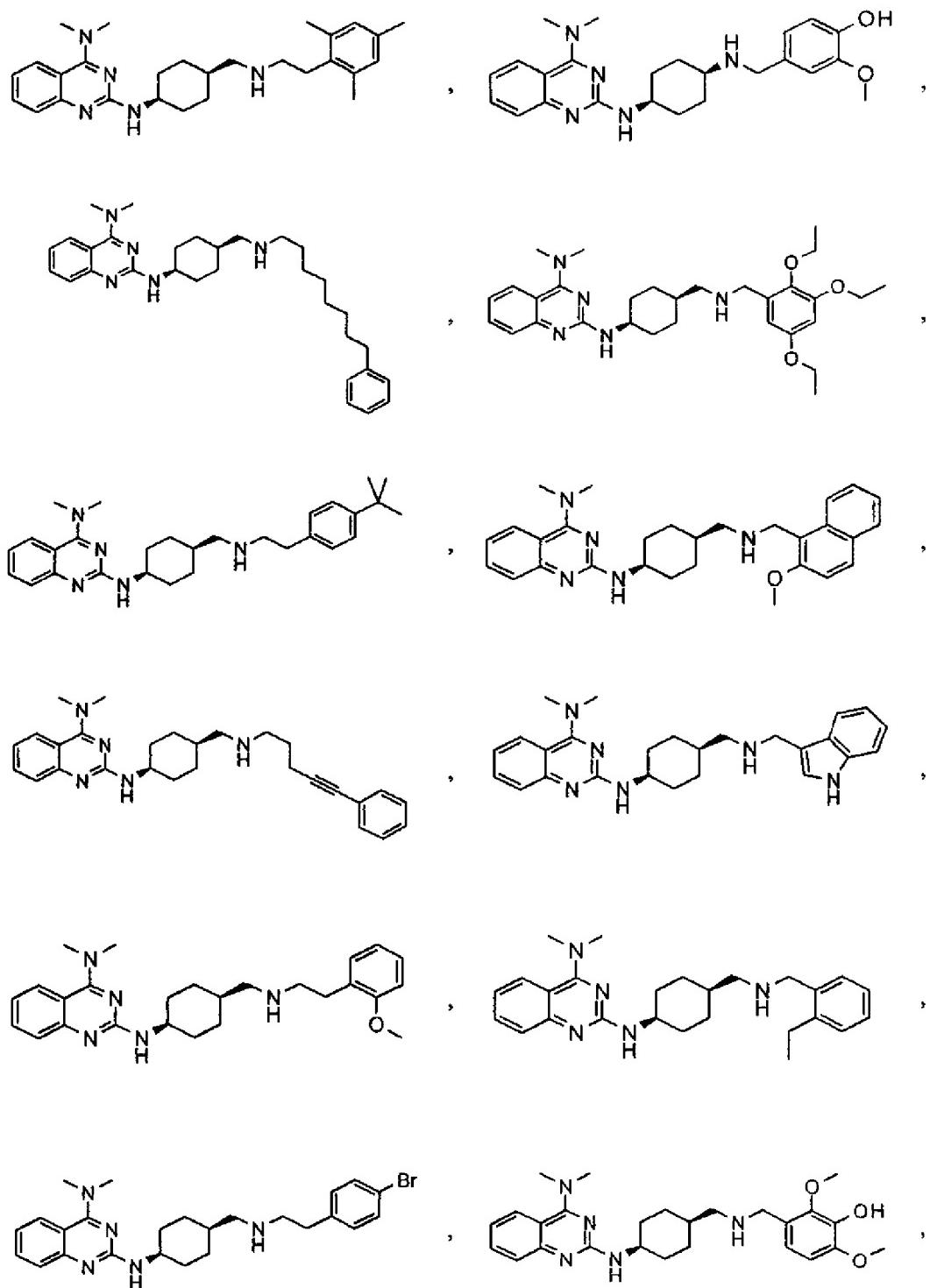
【化106】



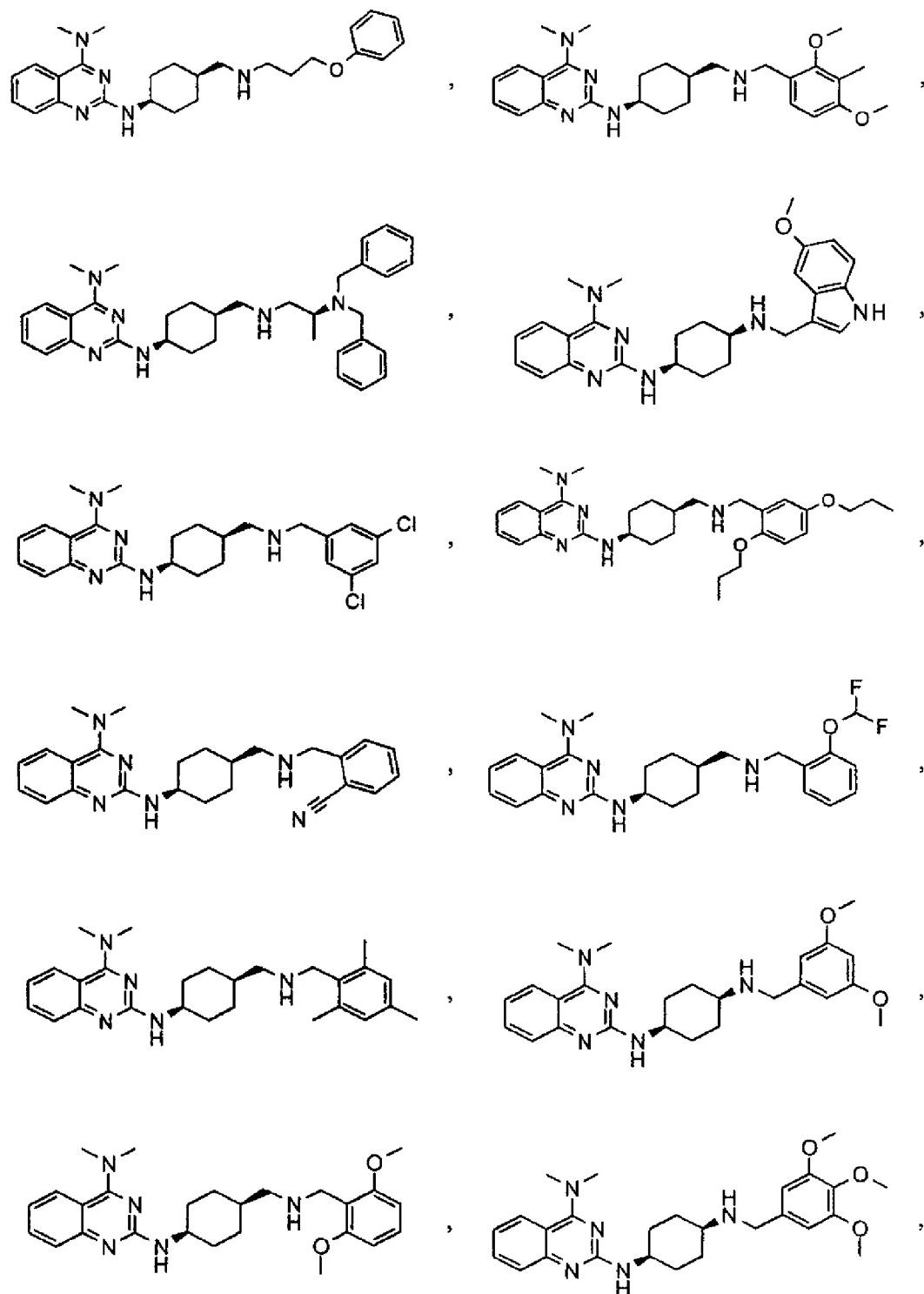
【化107】



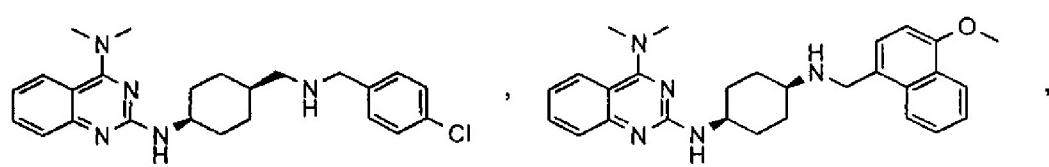
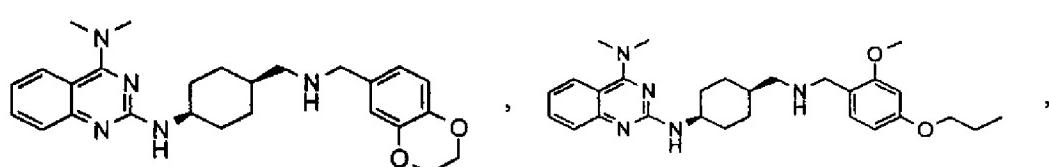
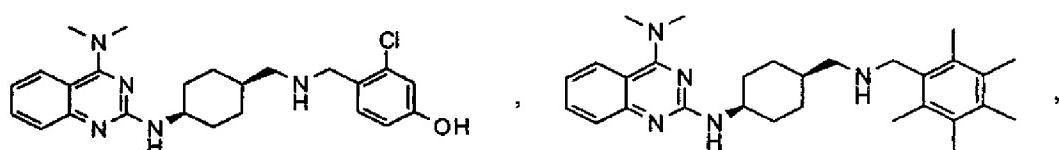
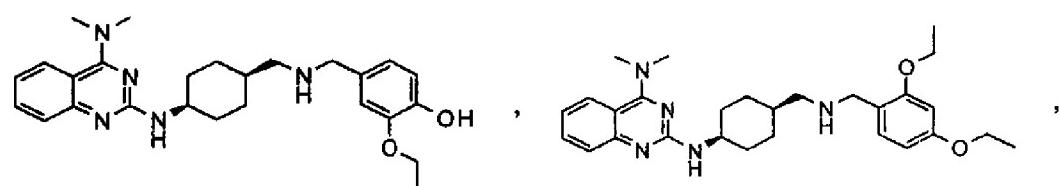
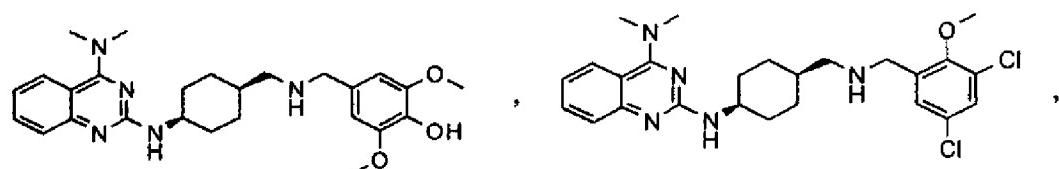
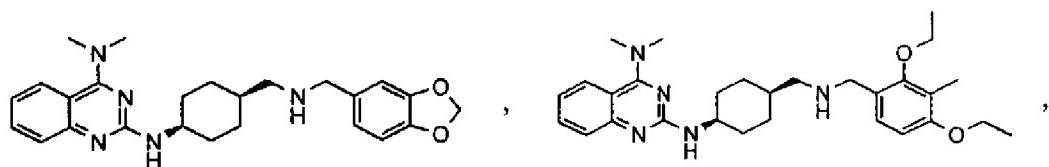
【化108】



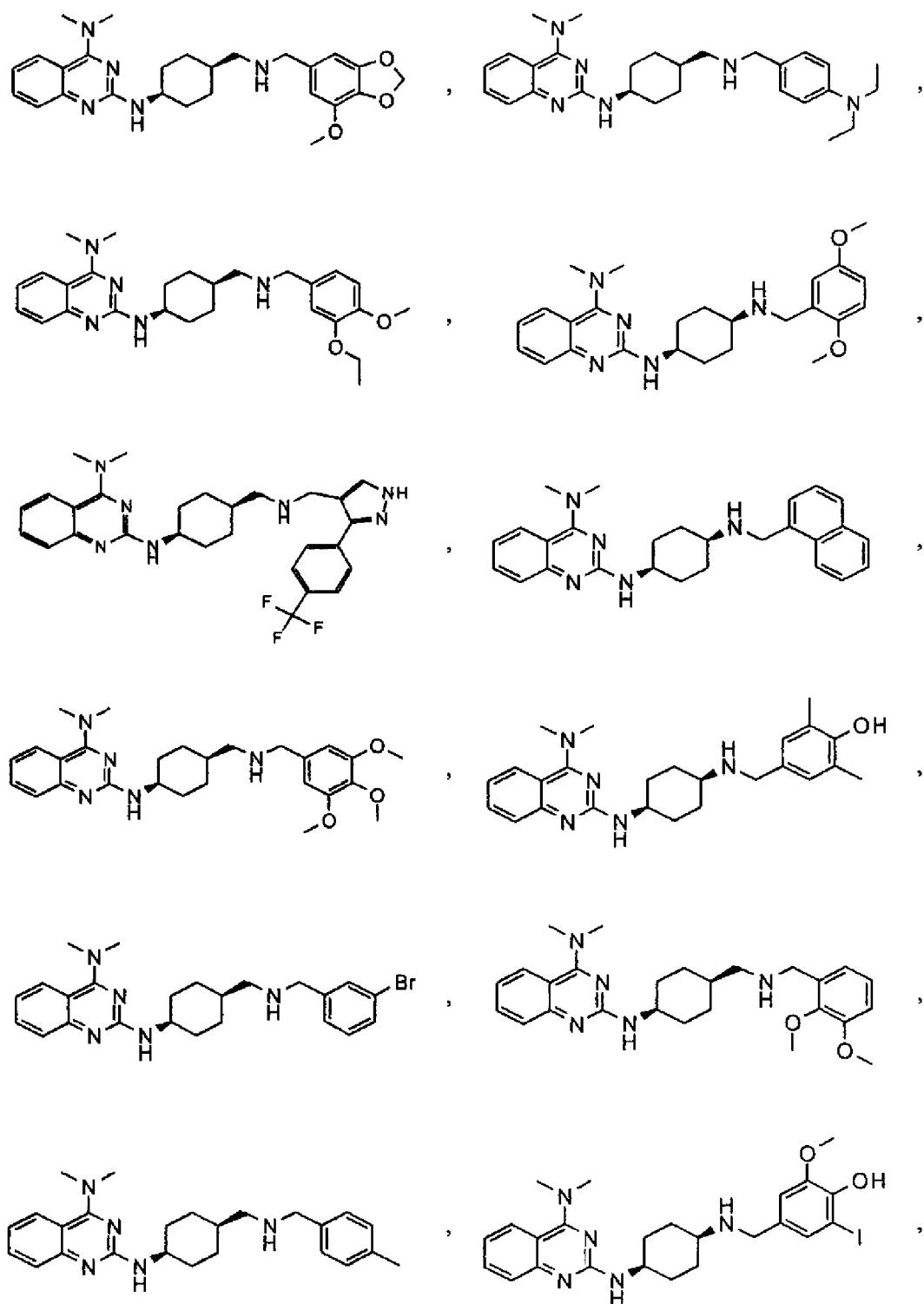
【化109】



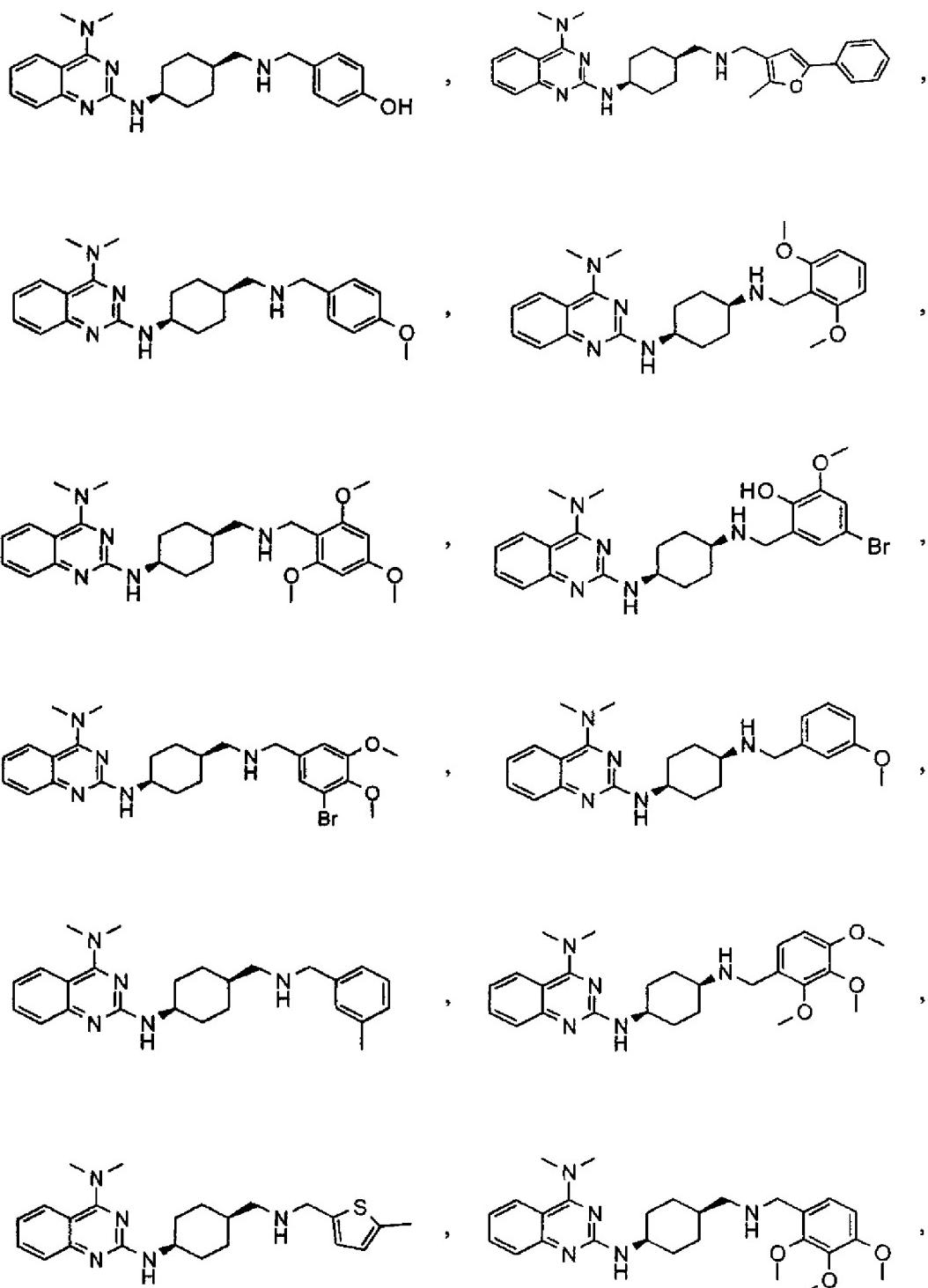
【化110】



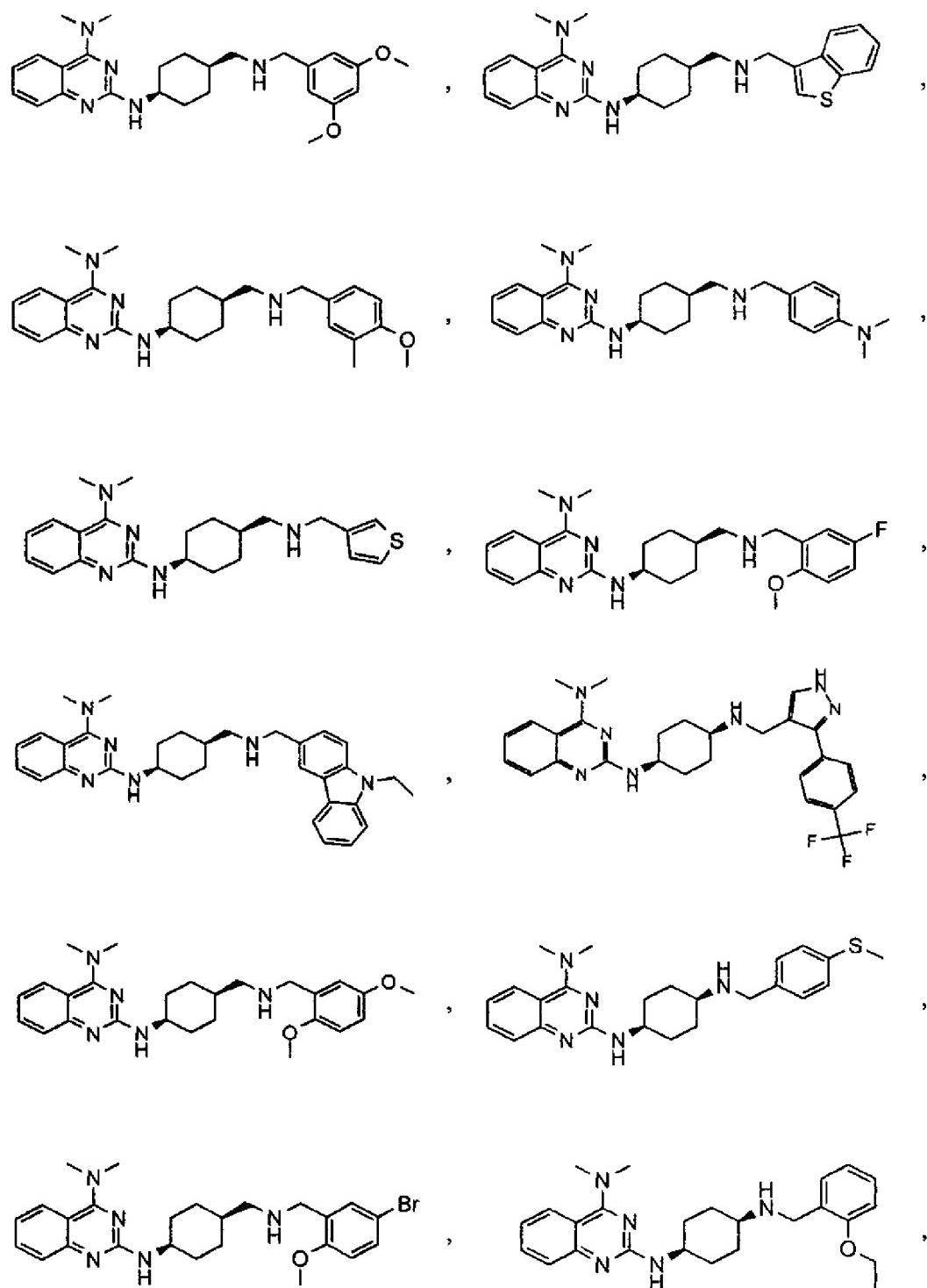
【化111】



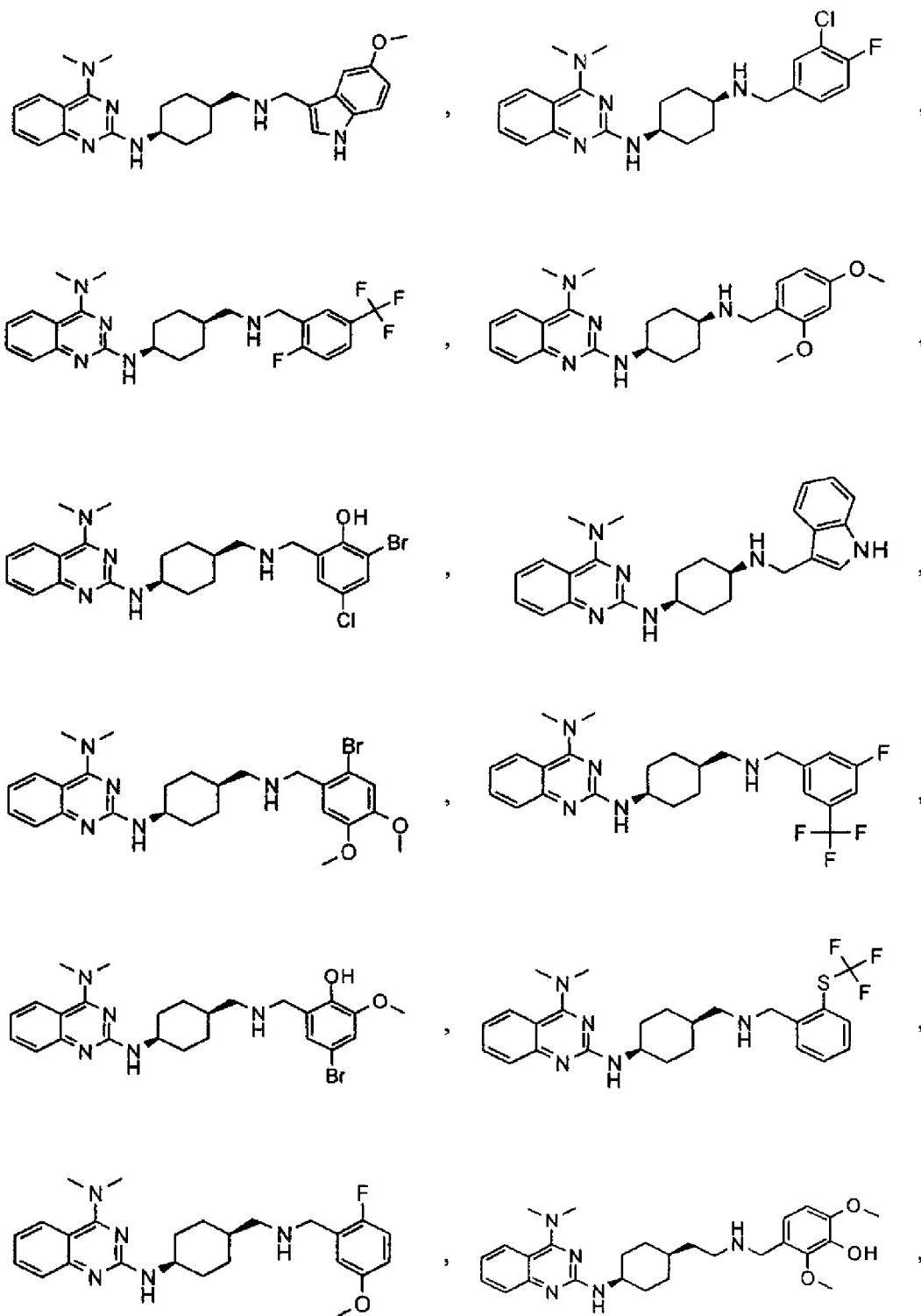
【化112】



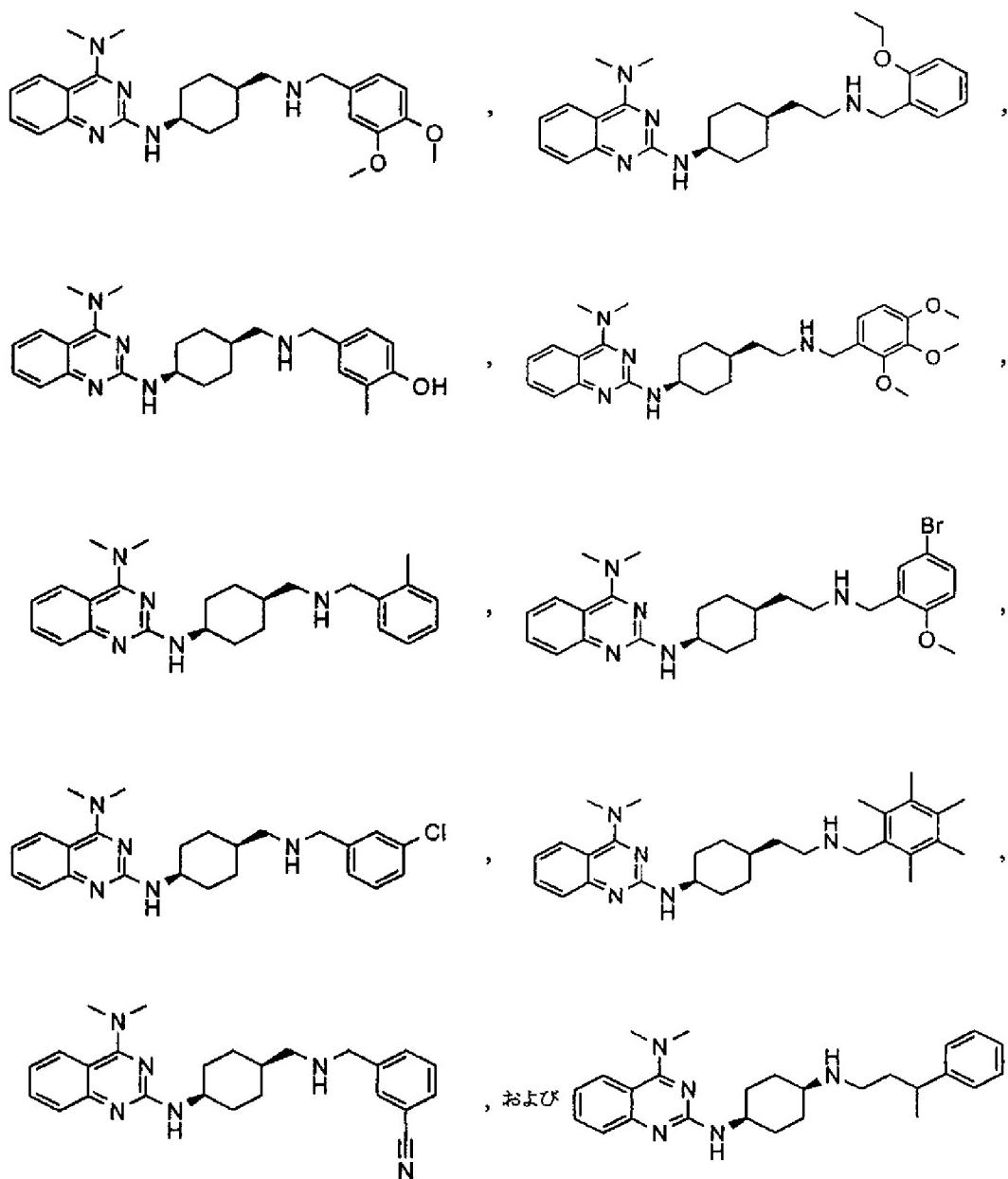
【化113】



【化114】



【化115】



【0151】

本発明の好ましい化合物は、

Qは、式I Iであり、

R₁は、(i) C₁～C₁₆アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₁₆アルキル、

・ハロゲン、

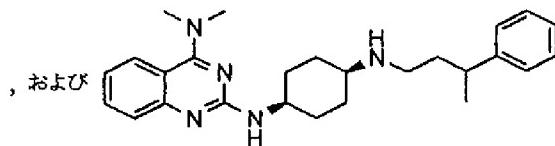
・カルボシクリル、

・炭素環式アリール、

・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

・・ハロゲン、

・・ニトロ、

・・C₁～C₃アルキル、

・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
 (i i) C₂～C₃アルケニル、
 炭素環式アリールで置換されたC₂～C₃アルケニル、

【0152】

(i i i) 炭素環式アリール、
 下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁～C₅アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₅アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・オキソ、
- ・C₂～C₃アルケニル、
- ・C₁～C₄アルコキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₄アルコキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・ハロゲン化ヘテロシクリル、
- ・炭素環式アリールオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリールオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・ニトロ、
- ・・ヘテロシクリルオキシ、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリルオキシ、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、
- ・C₁～C₃アルコキシカルボニル、
- ・モノーまたはジーC₁～C₄アルキルアミノ、
- ・C₁～C₃アルキルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールジアゾ、
- ・モノーまたはジーC₁～C₃アルキルアミノで置換された炭素環式アリールジアゾ、
- ・C₁～C₃アルキルスルホニル、
- ・炭素環式アリール、

【0153】

(i v) ヘテロシクリル、
 または下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、

- ・ハロゲン、
- ・C₁～C₃アルキル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたC₁～C₃アルキル、
- ・・ハロゲン、
- ・・オキソ、
- ・・炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・ハロゲン化炭素環式アリールカルボニルアミノ、
- ・・ヘテロシクリル、
- ・・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・・ハロゲン、
- ・・・C₁～C₃アルキル、
- ・・・ハロゲン化C₁～C₃アルキル、

- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・C₁～C₃ アルキルカルボニルアミノ、
- ・炭素環式アリールスルホニル、
- ・C₁～C₃ アルコキシカルボニル、
- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・ヘテロシクリル、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換されたヘテロシクリル、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・ハロゲン化C₁～C₃ アルキルを表し、

R₂ は、-NHNH₂、-NHNHBoc、-N(R_{2a})(R_{2b})、モルホリノ、4-アセチルピペラジル、または4-フェニルピペラジルであり、ここで、R_{2a} は、H または C₁～C₃ アルキルであり、

【0154】

R_{2b} は、C₁～C₄ アルキル、下記のものから独立に選択された置換基で置換された C₁～C₄ アルキル、

- ・ヒドロキシ、
- ・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・アミノ、
- ・-NHBoc、
- ・C₃～C₆ シクロアルキル、
- ・炭素環式アリール、
- ・下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、
- ・・ハロゲン、
- ・・C₁～C₃ アルキル、
- ・・C₁～C₃ アルコキシ、
- ・・-SO₂NH₂、
- ・ヘテロシクリル、

C₃～C₆ シクロアルキル、炭素環式アリール、下記のものから独立に選択された置換基で置換された炭素環式アリール、

- ・ハロゲン、
 - ・C₁～C₃ アルキル、
 - ・C₁～C₃ アルコキシ、
- または式IVの基、

ここで、Boc は、カルバミン酸 tert-ブチルエステルであり、R₃ は、C₁～C₃ アルキルまたは下記のものから独立に選択された置換基で置換された C₁～C₃ アルキル、

- ・炭素環式アリール、
- ・ハロゲン化炭素環式アリール、
- ・C₁～C₃ アルコキシで置換された炭素環式アリール、

L は、式V～XIX から選択され、

ここで、R₄ は、H または C₁～C₃ アルキルであり、

【0155】

R₅ は、H、C₁～C₃ アルキル、または置換炭素環式アリールで置換された C₁～C₃ アルキルであり、

Y は、-S(O)₂- であり、

ここで、炭素環式アリールは、フェニル、ビフェニル、またはナフチルであり、

カルボシクリルは、7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプチルであり、

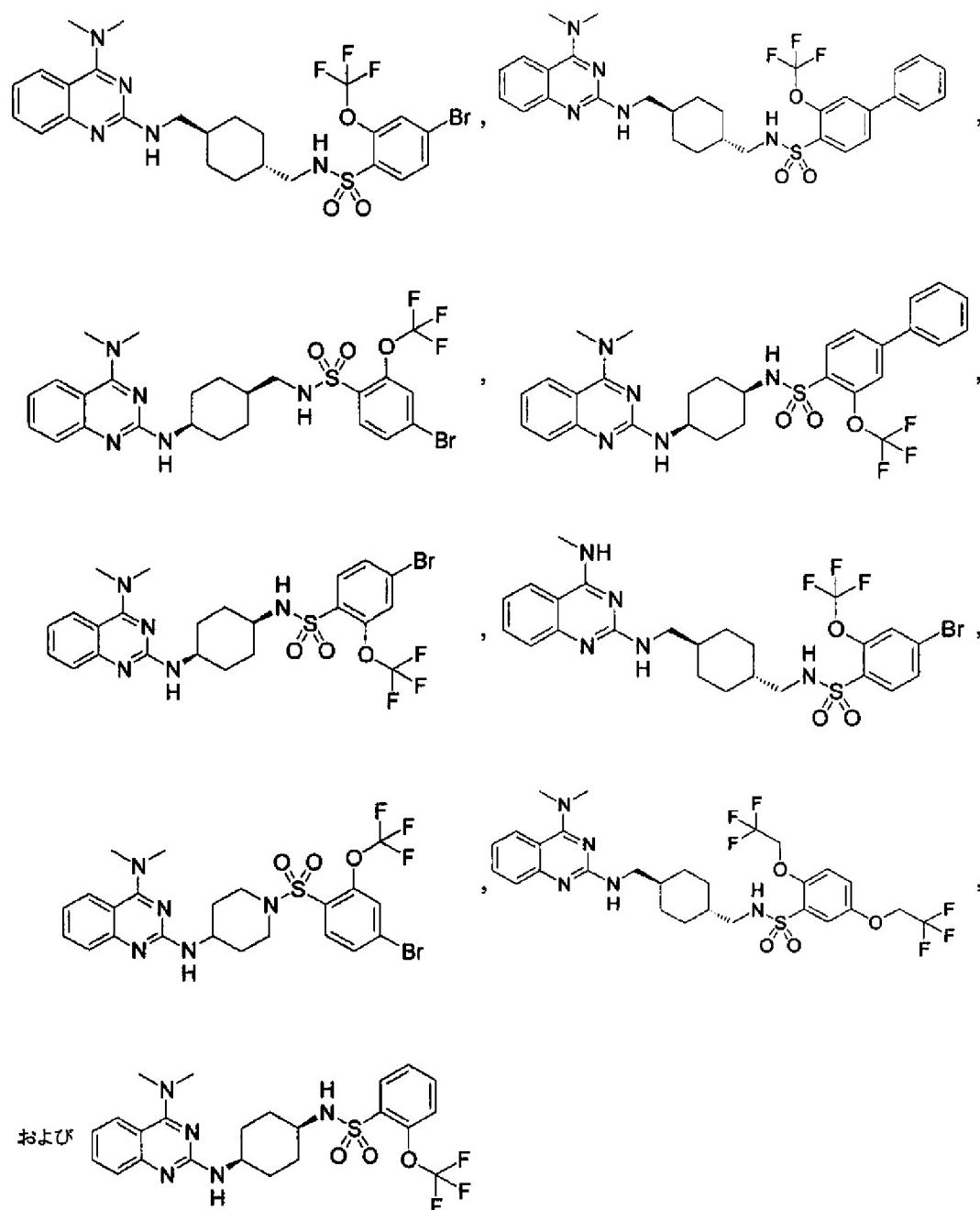
ヘテロシクリルは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ソキノリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1H-ピロリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリル、チアゾリル、またはチエニルであり、

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである、式Iの化合物である。

【0156】

以下の化合物または場合によりその塩が特に好ましい。

【化116】



【0157】

本発明の好ましい化合物は、

Qは、式IIであり、

R_1 は、 H 、 $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 、または $-\text{CO}_2\text{Bn}$ (Bn はベンジル基である)から選択され、

R_2 は、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、
Lは、式XX～XXIIから選択され、
Yは、単結合である、式Iの化合物またはその塩である。

【0158】

本発明の一実施形態には、MCH受容体に選択的に結合する本発明の化合物が含まれ、このような選択的結合は好ましくは、1種または複数の他のGPCR、好ましくはNPYに関するKiにより証明され、特にMCH受容体、好ましくはMCHR1に関するKiよりも少なくとも10倍高い。

【0159】

ここで使用する場合、「アルキル」という用語は、例えば、これらに限らないが、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、t-ペンチル、n-ヘキシルなどを含む、直鎖および分枝鎖を有する炭化水素化合物のことである。

【0160】

「アルコキシ」という用語は、式：-O-アルキルの置換基を示している。

【0161】

本明細書中の様々な箇所で、本発明の化合物の置換基を、群として記載している。特に、本発明には、このような群のメンバーのそれぞれ、さらに個々の副次的組み合わせが含まれている。Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は、細胞表面受容体の主なクラスであり、これと、多くの神経伝達物質とが相互作用して、その効果を仲介する。GPCRは、7回膜貫通ドメインを有すると予測されていて、アデニリルシクラーゼの刺激などの細胞内生化学的連鎖反応を伴うGタンパク質結合受容体の活性化を介して、そのエフェクターと共に作用する。環式ペプチドであるメラニン凝聚ホルモン(MCH)は、オーファンGタンパク質共役型受容体SLC-1の内在リガンドと同定されている。例えば、Shimomura et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 261巻、622-26頁(1999年)参照。研究により、MCHは、数多くの行動応答を変化させる神経伝達物質/モジュレーター/レギュレーターとして作用することが示されている。

【0162】

哺乳動物MCH(アミノ酸19個)は、ラット、マウスおよびヒトの間でかなり保存され、100%のアミノ酸相同性を示しているが、その生理的役割はあまり明白ではない。MCHは、摂食、水吸支、エネルギー代謝、覚醒/注意状態、記憶および認識機能ならびに精神疾患を含む様々なプロセスに関係すると報告されている。概観に関しては、1. Baker, Int. Rev. Cytol. 126巻:1-47頁(1991); 2. Baker, TEM 5巻:120-126頁(1994年); 3. Nahon, Critical Rev. in Neurobiol 221巻:221-262頁(1994年); 4. Knigge et al., Peptides 18(7)巻:1095-1097頁(1996年)参照。摂食または体重調節でのMCHの役割は、Qu et al., Nature 380巻:243-247頁(1996年)により支持されていて、MCHは、ob/+マウスに比較してob/-マウスの視床下部で過剰に発現され、絶食はさらに、絶食の間に、肥満したマウスと正常なマウスの両方でMCH mRNAを高めることが証明されている。さらに、Rossi et al., Endocrinology 138巻:351-355頁(1997年)によって報告されているように、MCHは、これを側脳室に注入すると、正常なラットの摂食を刺激する。さらに、MCHは、α-MSHの行動に対する作用に機能的に拮抗すると報告されている; Miller et al., Peptides 14巻:1-10頁(1993年); Gonzalez et al., Peptides 17巻:171-177頁(1996年); およびSanchez et al., Peptides 18巻:3933-396頁(1997年)参照。加えて、ストレスが、POMC mRNAレベルを高める一方で、MCH前駆体プレプロMCH(ppMCH)mRNAレベルを低下させることが判明している; Presse et al., Endocrinology 131巻:1241-1250頁(1992年)。したがって、MCHは、ストレスに対する反応、さらに摂食および性活動に統合的神経ペプチドとして役立つ。Baker, Int. Rev. Cytol. 126巻:1-47頁(1991年); Knigge et al., Peptides 17巻:1063-1073頁(1996年)。

【0163】

MCHペプチドの局在および生物活性は、MCH受容体活性の調節が、数多くの治療用

途に役立つことを示している。MCHは、外側視床下部、つまり、渴きおよび空腹の調節に関与する脳領域で発現される：Grillon et al., *Neuropeptides* 31巻:131-136頁(1997年)；最近になって、強力な食欲促進薬であるオレキシンAおよびBは、外側視床下部のMCHと非常によく似た局在性を示すことが判明している；Sakurai et al., *Cell* 92巻:573-585頁(1998)。この脳領域でのMCH mRNAレベルは、ラットでは、エサの欠乏の24時間後に高まる；Herve and Fellmann, *Neuropeptides* 31巻:237-242頁(1997年)；インスリン注射後に、MCH免疫反応性周核体および線維の大量および染色強度の著しい増加が、MCHのmRNAレベルの著しい増加と共に観察された；Bahjaoui-Bouhaddi et al., *Neuropeptides* 24巻:251-258頁(1994年)。ラットの摂食を刺激するMCHの効力(Rossi et al., *Endocrinology* 138巻:351-355頁、(1997年))と一致したMCH mRNAレベルが、肥満した○b/○bマウスの視床下部ではアップリギュレーションされ(Qu et al., *Nature* 380巻:243-247頁(1996年))、摂食量および体重増加の低下を示すレプチン処置ラットの視床下部では低下する(Sahu, *Endocrinology* 139巻:795-798頁(1998年))という観察とは矛盾しない。MCHは、摂食行動およびHPA(視床下部下垂体/副腎系)内でのホルモン分泌に対するその効果において、メラノコルチニン系の機能性アンタゴニストとして作用していると思われる；Ludwig et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 274巻:E627-E633頁、(1998年)。同時に、これらのデータは、エネルギーバランスおよびストレスに対する応答の調節における内因性MCHの役割を示していて、肥満およびストレス関連疾患の治療で使用するために、MCH受容体として作用する特異的化合物の開発に合理性を与えていた。

【0164】

したがって、MCH受容体アンタゴニストが、肥満または肥満関連疾患の予防または治療のために望ましい。肥満関連疾患は、I型糖尿病、X症候群、耐糖能障害、異脂肪血症、高血圧、冠動脈性心疾患および、アテローム硬化症を含む他の心臓血管疾患、肥満および乾癬に随伴するインスリン抵抗性、糖尿病性合併症および多囊胞性卵巣症候群(PCOS)などの他の疾患、糖尿病性腎症、腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患および微小アルブミン尿症を含む特定の腎疾患、さらに、特定の摂食異常、などの肥満に直接的、または間接的に随伴する疾患である。

【0165】

今までに研究されている種では、MCH細胞群のニューロンの主な部分は、それらが位置し、いわゆる「錐体外路」運動回路の一部でありうる外側視床下部および視床腹部の領域にはほぼ一定の位置を占めている。これらは、視床および大脳皮質、視床下部領域ならびに視床下核、黒質および中脳中央部への相互接続を含む相当な線条体-淡蒼球遠心性(striato-and pallidofugal)経路を含む。;Bittencourt et al., *J. Comp. Neurol.* 319巻:218-245頁(1992年)。これらの局在箇所で、MCH細胞群は、視床下部臓器活性を適切かつ協調的運動活性と共に発現するためのブリッジまたはメカニズムを示す。臨床的には、錐体外路回路が関わっていることが知られているパーキンソン病およびハンチントン舞蹈病などの運動障害でのこのMCH系の関連を考慮することは価値がある。

【0166】

ヒト遺伝的連鎖研究によって、確定的なhMCH座は染色体12(12q23~24)に、かつ変異hMCH座は染色体5(5q12~13)に定められている。(Pedeutour et al., 1994年)。座12q23~24は、I型常染色体優性小脳性運動失調症(SCA2)がマッピングされている座と一致する；Auburger et al., *Cytogenet. Cell. Genet.* 61巻,:252-256頁(1992年); Twells et al., *Cytogenet. Cell. Genet.* 61巻:262-265頁(1992年)。この疾患は、神経変性異常からなり、オリーブ橋小脳萎縮が含まれる。さらに、ダリエー病に関する遺伝子が、座12q23~24にマッピングされている；Craddock et al., *Hum. Mol. Genet.* 2巻,:1941-1943頁、(1993年)。ダリエー病はIケラチノサイト接着異常およびいくつかのファミリーの精神病により特徴付けられる。ラットおよびヒトの脳でのMCH神経系の機能および神経解剖学的パターンから見ると、MCH遺伝子は、SCA2またはダリエー病に関する良い候補となりうる。興味深いことに、高い社会的影

響を有する疾患が、この座にマッピングされている。確かに、棘筋萎縮の慢性または急性形の原因であるこの遺伝子は、遺伝連鎖分析を使用して、染色体5q12～13に割当てられている；Melki et al., *Nature* (London) 344卷:767-768頁(1990年); Westbrook et al., *Cytogenet. Cell. Genet.* 61卷:225-231頁(1992年)。さらに、別の系の証拠により、主な精神分裂病の座の染色体5q11.2～13.3への割当てが支持されている；Sherrington et al., *Nature* (London) 336卷:164-167頁(1988年); Bassett et al., *Lancet* 1卷:799-801頁(1988年); Gilliam et al., *Genomics* 5卷:940-944頁(1989年)。前記の研究により、MCHが、神経変性疾患および情動障害において役割を有するであろうことが示唆されている。

【0167】

MCH類似化合物のその他の治療用途が、他の生体系で観察されたMCHの効果により示されている。例えば、MCHは、オスおよびメスのラットの性機能を調節しうるかもしれない。成体ラットの精巣の、生殖細胞中に、MCH転写物およびMCHペプチドが発見され、このことは、MCHが、幹細胞の再生および／または早期精母細胞の分化に関与しているであろうことを示している；Hervieu et al., *Biology of Reproduction* 54卷:1161-1172頁, (1996年)。内側視索前領域 (MPOA) または腹内側核 (VMN) に直接注入されたMCHは、メスのラットの性行動を刺激した；Gonzalez et al., *Peptides* 17卷:171-177頁(1996年)。エストラジオールを処置された、卵巣摘出ラットでは、MCHは、黄体形成ホルモン (LH) 放出を刺激し、抗MCH抗血清は、LH放出を阻害した；Gonzalez et al., *Neuroendocrinology* 66卷:254-262頁(1997年)。MCH細胞体の大部分を含有する不確帶は以前から、排卵前期LH上昇に関する調節部位と同定されている；MacKenzie et al., *Neuroendocrinology* 39卷:289-295頁(1984年)。MCHは、ACTHおよびオキシトシンを含む下垂体ホルモンの放出に影響を及ぼすことが報告されている。MCH類似体を、てんかんの治療で使用することもできるかもしれない。PTZ発作モデルでは、発作誘発の前にMCHを注入すると、ラットおよびモルモットの両方で、発作を防ぐことができ、このことは、PTZ誘発発作に関わる神経回路にMCH含有ニューロンが関与しているであろうことを示している；Knigge and Wagner, *Peptides* 18卷:1095-1097頁(1997年)。MCHは、認識機能の行動相間に影響を及ぼすことが観察されている。ラットでは、MCH治療により、受動的回避応答の消去が促進され；McBride et al., *Peptides* 15卷:757-759頁(1994年)；これにより、MCH受容体アンタゴニストは、記憶貯蔵および／または保持に役立つ可能性が生じた。疼痛の調節または知覚でのMCHのありうる役割は、MCH陽性線維による水道周囲灰白 (PAG) の密な神経支配に支持される。最後に、MCHは、水分摂取の調節に関与しているであろう。意識のあるヒツジにMCHをICV注入すると、血漿容量の増加に応答して、利尿、ナトリウム排泄およびカリウム排泄に変化が生じる；Parkes, *J. Neuroendocrinol.* 8卷:57-63頁(1996年)。脳の体液調節領域にMCHが存在することを報告している解剖学的数据と共に、この結果は、MCHは、哺乳動物において、体液ホメオスタシスの中枢制御に関わる重要なペプチドであることを示している。

【0168】

最近の引用例では、MCHR1アンタゴニストは意外にも、抗うつ薬および／または抗不安薬として使用できることが証明された。MCHR1アンタゴニストは、社会的相互作用、強制水泳試験および超音波発声などの、げっ歯類モデルにおいて、抗うつおよび抗不安活性を示すことが報告されている。したがって、MCHR1アンタゴニストは、うつ病および／または不安を伴う患者を単独で治療するために使用することができるかもしれない。さらに、MCHR1アンタゴニストは、うつ病および／または不安および肥満を患っている患者を治療するために使用することができるかもしれない。

【0169】

本発明は、哺乳動物MCH1受容体の活性を低下させることにより異常が緩和される患者の異常を治療するための方法を提供しており、この方法は、哺乳動物MCH1受容体アンタゴニストである化合物を異常を治療するために有効な量で、患者に投与することを含

む。別の実施形態では、異常は、ステロイドまたは下垂体ホルモン障害、エピネフリン放出障害、不安障害、ジェンタ(genta)胃腸管障害、心臓血管障害、電解質平衡障害、高血圧、糖尿病、気道障害、ぜん息、性機能障害、免疫障害、内分泌障害、筋骨格障害、神経内分泌障害、認知障害、記憶障害、感覚変調および伝達障害、運動協調障害、知覚統合障害、運動統合障害、ドーパミン機能障害、知覚伝達障害、嗅覚障害、交感神経支配障害、情動障害、ストレス関連障害、体液平衡障害、発作障害、疼痛、精神病性行動、モルヒネ許容性、アヘン中毒または偏頭痛の調節である。

【0170】

本発明の組成物は通常、単位剤形で投与することができ、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980年)に記載されているような、製薬分野でよく知られている方法のいずれでも調製することができる。

【0171】

本発明の化合物は、製剤中の唯一の活性剤として使用することもできるが、本化合物の治療効果を促進しうる他の活性成分と組み合わせて使用することもできる。

【0172】

本発明の化合物あるいはその溶媒和物または生理学的に官能性の誘導体は、特に、MCH受容体アンタゴニストとして薬剤組成物中の活性成分として使用することができる。「活性成分」という用語は、「薬剤組成物」との関係において定義され、薬学的利点をもたらさないと通常は認識されている「不活性成分」とは逆に、主な薬学的利点をもたらす製剤組成物中の成分を意味している。「製剤組成物」という用語は、1種の活性成分および活性成分ではない少なくとも1種の成分（例えば、これらに限られないが、充填剤、染料または遅延放出用メカニズム）を含有する組成物を意味し、その際、この組成物は、哺乳動物（例えば、これに限らないが、ヒト）で、所定の有効な結果を得るために使用に適している。

【0173】

これらに限らないが、少なくとも1種の本発明の化合物および／またはその許容される塩または溶媒和物（例えば、生理学的に許容される塩または溶媒和物）を活性成分として、少なくとも1種の担体または賦形剤（例えば、薬学的担体または賦形剤）と共に含有する薬剤組成物を含む薬剤組成物は、MCH受容体アンタゴニストが指摘されている臨床症状の治療で使用することができる。少なくとも1種の本発明の化合物を、固体または液体形の担体と単位剤処方物中で組み合わせることができる。薬剤担体は、組成物中で、他の成分と相容性でなければならず、個々の受容者に容認されなければならない。他の生理学的に活性な成分を、所望の場合には、本発明の薬剤組成物に加えることができるが、このような成分が、組成物中の他の成分と相容性である場合に限る。適切な方法のいずれによつても、通常は、活性化合物と液体または微細に分配された固体担体とを、または両方とを、所望の割合で十分に混合し、次いで、必要な場合には、生じた混合物を望ましい形に成形することにより、処方物を調製することができる。

【0174】

結合剤、充填剤、許容される温潤剤、錠剤用滑剤および崩壊剤などの慣用の賦形剤を、経口投与用の錠剤およびカプセルで使用することができる。経口投与用の液体製剤は、溶液、エマルジョン、水性または油性懸濁液およびシロップの形であつてよい。もしくは、経口用製剤は、使用前に水または他の適切な液体溶剤を用いて再構成することができる無水粉末の形であつてもよい。懸濁剤または乳化剤、非水性溶剤（食用油を含む）、防腐剤および着香剤および着色剤などの附加的な添加剤を、液体製剤に加えることもできる。非経口剤形は、本発明の化合物を適切な液体溶媒に溶解し、溶液をフィルター除菌し、その後で、適切なバイアルまたはアンプルに充填し、これを封止することにより調製することができる。これらは、剤形を調製するための技術でよく知られている多くの適切な方法のうちの数例に過ぎない。

【0175】

MCH受容体アンタゴニストを、薬剤組成物中の活性成分として使用する場合に、これ

らを、ヒトだけではなく、他の非ヒト哺乳動物にも使用することを意図していることを特記しておく。実際に、動物の健康管理分野での最近の進展は、家畜（例えば、ネコおよびイヌ）の肥満を治療するためにMCH受容体アンタゴニストを、さらに疾患または異常が明らかでない他の家畜（例えば、ウシ、トリ、サカナなどの食用動物）でMCH受容体アンタゴニストを使用することを考慮することを要求している。当技術分野の専門家には、このような状況でのこのような化合物の実用性は、容易に理解されるであろう。

【0176】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基形と適切な塩基または酸とを水中、有機溶剤中、またはこれらの混合物中で反応させることにより調製することができる；通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、ジオキサンまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。例えば、化合物（I）が酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）およびアンモニウム塩などの無機塩が生じうる。化合物（I）が塩基性官能基を有する場合には、無機塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩など）または有機塩（例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩など）が生じうる。

【0177】

本発明の化合物が光学的異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含む場合、これらの单一物質および混合物が、本発明の化合物に含まれる。例えば、式IXのように、化学式が、立体化学的記号が示されずに表されている場合には、ありうる立体異性体、光学異性体およびこれらの混合物の全てが、式の範囲内とみなされる。したがって、式XX-I-Iは特に、シクロヘキシリ環上の2個のアミノ基間のシス関係を示しているが、この式も、式IXに完全に包含される。

【0178】

本発明による新規の置換キナゾリンは、全て、当技術分野の専門家にはよく知られている様々な合成処置に従って、容易に調製することができる。本発明の化合物を調製するための好ましい方法は、これらに限らないが、スキーム1～31に記載されている方法を含む。

【0179】

新規の置換キナゾリンの共通の中間体（E）は、スキーム1に示されているように調製することができる。市販の1H, 3H-キナゾリン-2, 4-ジオン（A）を、塩基を用いて、または用いずに、ハロゲン化剤により、2, 4-ジハローキナゾリン（B）に変える（式中、Xは、塩素、臭素またはヨウ素などのハロゲンである）。ハロゲン化剤には、オキシ塩化リン（POCl₃）、オキシ臭化リン（POBr₃）または五塩化リン（PCl₅）が含まれる。塩基には、3級アミン（好ましくは、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど）または芳香族アミン（好ましくは、N, N-ジメチルアニリンなど）が含まれる。反応温度は、約100°Cから200°C、好ましくは約140°Cから180°Cの範囲である。2, 4-ジハローキナゾリン（B）の4一位のハロゲンを、不活性溶剤中で塩基を用いて、または用いずに1級または2級アミン（HN₂aR₂b、式中、R₂aおよびR₂bは前記と同様に定義される）で選択的に置換すると、対応する4-置換アミノ付加生成物（C）が得られる。塩基には、アルカリ金属炭酸塩（好ましくは、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど）、アルカリ金属水酸化物（好ましくは、水酸化ナトリウムなど）または3級アミン（好ましくは、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンなど）が含まれる。不活性溶剤には、低級アルキルアルコール溶剤（好ましくは、メタノール、エタノール、2-プロパノールまたはブタノールなど）、エーテル性溶剤（好ましくは、テトラヒドロフランまたはジオキサンなど）またはアミド溶剤（好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドまたは1-メチルピロリジン-2-オンなど）が含まれる。反応温度は、約0°Cから200°C、好ましくは約10°Cから150°Cの範囲である。

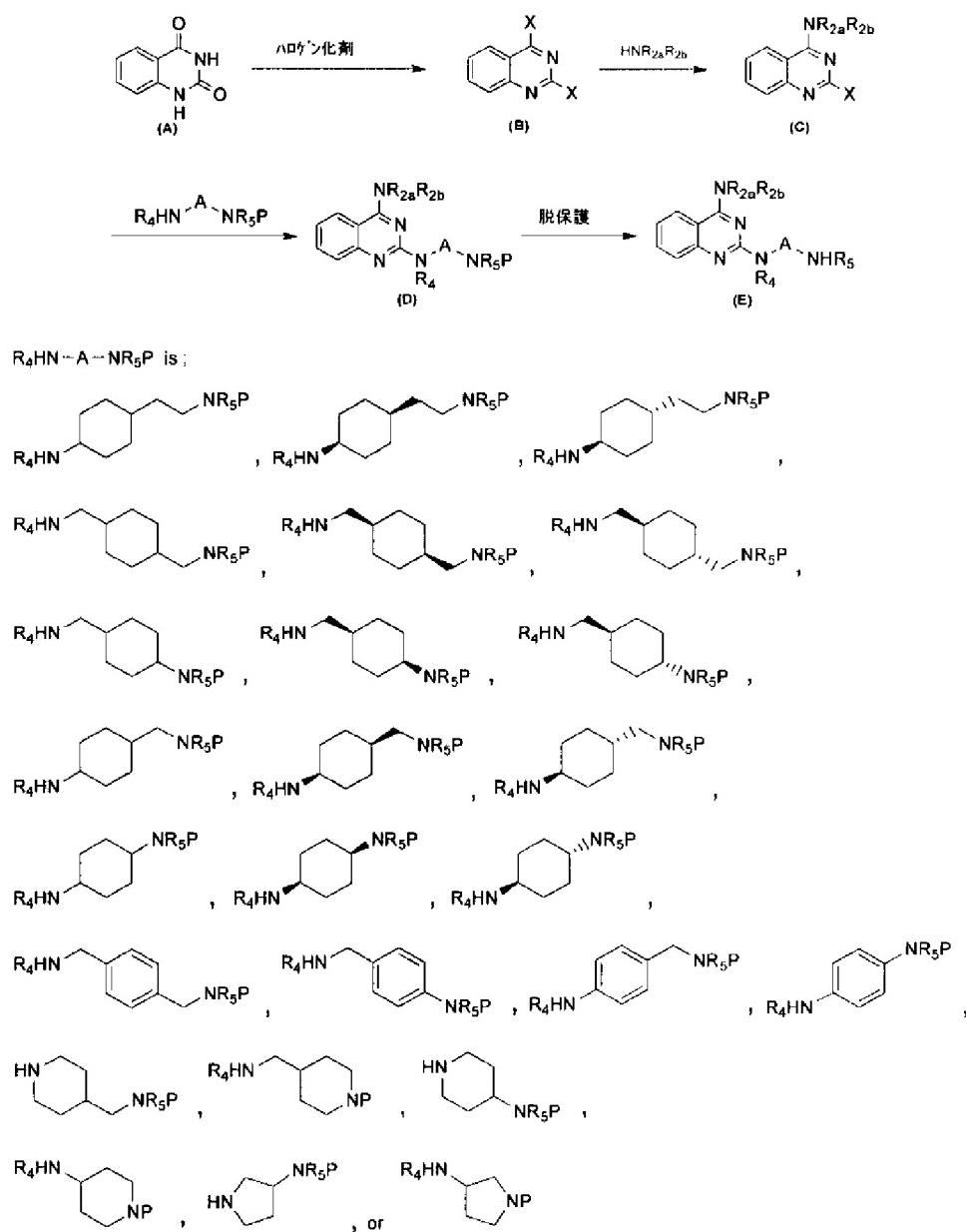
【0180】

次いで、これを、不活性溶剤中、塩基を用いて、または用いずに、モノ保護されているジアミン ($R_4HN-A-NR_5P$ 、式中、 $R_4HN-A-NR_5P$ は前記と同様に定義され、 R_4 および R_5 は前記と同様に定義され、Pは、保護基である)で置換すると、2,4-ジ置換アミノキナツリン (D) が得られる。塩基には、アルカリ金属炭酸塩(好ましくは、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど)、アルカリ金属水酸化物(好ましくは、水酸化ナトリウムなど)または3級アミン(好ましくは、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンなど)が含まれる。不活性溶剤には、低級アルキルアルコール溶剤(好ましくは、メタノール、エタノール、2-プロパノールまたはブタノールなど)またはアミド溶剤(好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドまたは1-メチルピロリジン-2-オンなど)が含まれる。反応温度は、約50°Cから200°C、好ましくは約80°Cから150°Cの範囲である。この反応は、マイクロ波条件下に実施することもできる。幅広い合成分換に適した代表的な保護基は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, John Wiley & Sons, New York, 1991年に記載されていて、その記載は、全て参照して援用することができる。保護基を脱保護すると、新規の置換キナツリンの共通の中間体 (E) が得られる。

【0181】

スキーム1

〔K117〕



【0182】

本発明による新規の置換キナゾリン（F～H）への共通の中間体（E）の変換は、スキーム2に示されている。

[0183]

アミン（E）を、不活性溶剤中で塩化スルホニル（ R_1SO_2Cl ）および塩基と反応させると、本発明の新規のスルホニアミド（F）が得られる。塩基には、アルカリ金属炭酸塩（好ましくは、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（好ましくは、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムなど）、アルカリ水酸化物（好ましくは、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなど）、3級アミン（好ましくは、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンなど）または芳香族アミン（好ましくは、ピリジンまたはイミダゾールなど）が含まれる。不活性溶剤には、低級ハロゲン化炭素溶剤（好ましくは、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルムなど）、エーテル性溶剤（好ましくは、テトラヒドロフランまたはジオキサン）、アルコール溶剤（好ましくは2-ブロパノールなど）または芳香族溶剤（

好ましくは、トルエンまたはピリジンなど)が含まれる。反応温度は、約-20°Cから50°C、好ましくは約0°Cから40°Cの範囲である。

【0184】

アミン(E)を不活性溶剤中で、塩基を用いて、または用いずに、カルボン酸(R_1CO_2H)および脱水縮合剤と反応させると、本発明の新規のアミド(G)が得られる。脱水縮合剤には、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HC1)、ブロモトリス-ビロリジノ-ホスニウムヘキサフルオロリン酸塩(PyBrōP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)または1-シクロヘキシル-3-メチルポリスチレンカルボジイミドが含まれる。塩基には、3級アミン(好ましくは、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなど)が含まれる。不活性溶剤には、低級ハロゲン化炭素溶剤(好ましくは、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルムなど)、エーテル性溶剤(好ましくはテトラヒドロフランまたはジオキサン)、ニトリル溶剤(好ましくは、アセトニトリルなど)またはアミド溶剤(好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドなど)が含まれる。必要な場合には、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、HOBT-6-カルボキサミドメチルポリスチレンまたは1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAT)を、反応剤として使用することもできる。反応温度は、約-20°Cから50°C、好ましくは約0°Cから40°Cの範囲である。

【0185】

もしくは、本発明の新規のアミド(G)は、酸塩化物(R_1COCl)および塩基を不活性溶剤中で使用するアミド化反応により得ることができる。塩基には、アルカリ金属炭酸塩(好ましくは、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど)、アルカリ金属炭酸水素塩(好ましくは、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムなど)、アルカリ水酸化物(好ましくは、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなど)、3級アミン(好ましくは、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンなど)または芳香族アミン(好ましくは、ピリジン、イミダゾール、ポリマー(4-ビニルピリジン)など)が含まれる。不活性溶剤には、低級ハロゲン化炭素溶剤(好ましくは、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルムなど)、エーテル性溶剤(好ましくは、テトラヒドロフランまたはジオキサン)、アミド溶剤(好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドなど)または芳香族溶剤(好ましくは、トルエンまたはピリジンなど)が含まれる。反応温度は、約-20°Cから50°C、好ましくは約0°Cから40°Cの範囲である。

【0186】

本発明の新規のアミド(G)を、不活性溶剤中で還元剤と反応させると、本発明の新規のアミン(H)が得られる。還元剤には、アルカリ金属アルミニウム水素化物(好ましくは、水素化アルミニウムリチウム)、アルカリ金属ホウ水素化物(好ましくは、水素化ホウ素リチウム)、アルカリ金属トリアルコキシアルミニウム水素化物(好ましくは、水素化トリエチルトリトキシアルミニウムリチウム)、ジアルキルアルミニウム水素化物(好ましくは、水素化ジ-イソブチルアルミニウム)、ボラン、ジアルキルボラン(好ましくは、ジ-イソアミルボラン)、アルカリ金属トリアルキルホウ素水素化物(好ましくは、水素化トリエチルホウ素リチウム)が含まれる。不活性溶剤には、エーテル性溶剤(好ましくは、テトラヒドロフランまたはジオキサン)または芳香族溶剤(好ましくは、トルエンなど)が含まれる。反応温度は、約-78°Cから200°C、好ましくは約50°Cから120°Cの範囲である。

【0187】

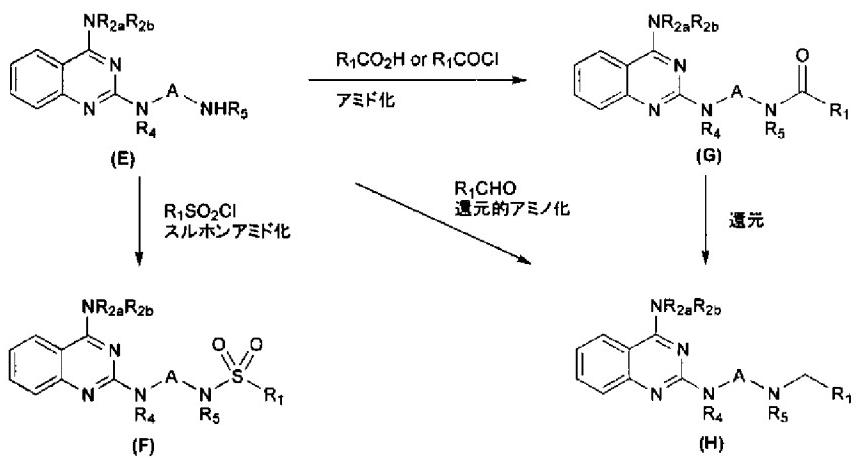
もしくは、本発明による新規のアミン(H)は、不活性溶剤中で、酸を用いて、または用いずに、アルデヒド(R_1CHO)および還元剤を使用して還元的アミノ化反応により得ができる。還元剤には、トリアセトキシホウ素化ナトリウム、シアノホウ素化ナトリウム、ホウ素化ナトリウムまたはボラン-ビリジン錯体、好ましくはトリアセ

トキシホウ水素化ナトリウムまたはシアノホウ水素化ナトリウムが含まれる。不活性溶剤には、低級アルキルアルコール溶剤（好ましくは、メタノールまたはエタノールなど）、低級ハロゲン化炭素溶剤（好ましくは、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルムなど）、エーテル性溶剤（好ましくは、テトラヒドロフランまたはジオキサン）または芳香族溶剤（好ましくは、トルエンなど）が含まれる。酸には、無機酸（好ましくは、塩酸または硫酸）または有機酸（好ましくは、酢酸）が含まれる。反応温度は、約-20°Cから120°C、好ましくは約0°Cから100°Cの範囲である。この反応を、マイクロ波条件下に実施することもできる。

【0188】

スキーム2

【化118】



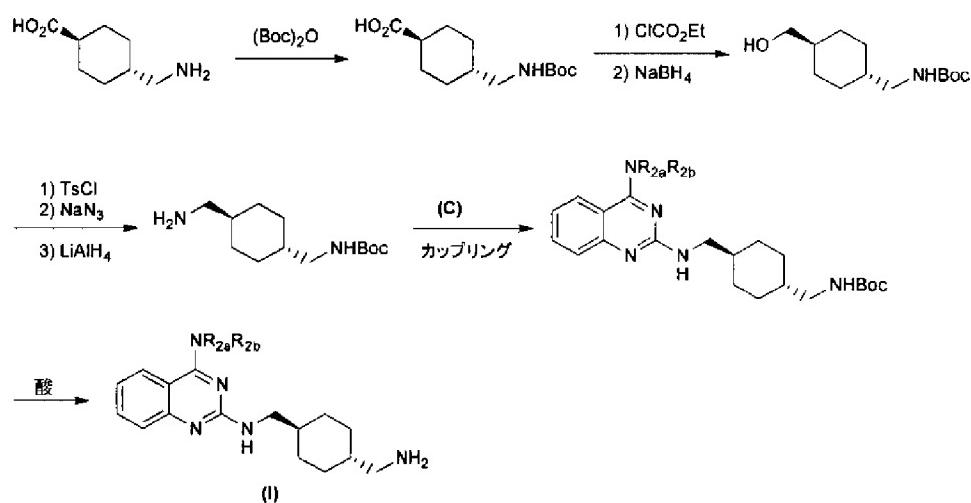
【0189】

式(I)の化合物は、スキーム3に示されているように調製することができる。市販のトランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸のアミンを、*t*-ブチルカルバミン酸エステルとして保護する。このカルボン酸を、ホウ水素化ナトリウムにより、混合酸無水物を介して還元し、アルコールにする。塩化トシリルを用いてアルコールをトシリ化し、続いてアジド化することにより、アジ化物が得られ、これを、水素化アルミニウムリチウム還元により、アミンに変えた。このアミンと、スキーム1で合成されたキナゾリン骨格(C)とをカップリングさせると、2,4-ジ置換アミノキナゾリンが得られる。Boc基の脱保護を酸により行うと、式(I)の化合物が得られる。

【0190】

スキーム3

【化119】



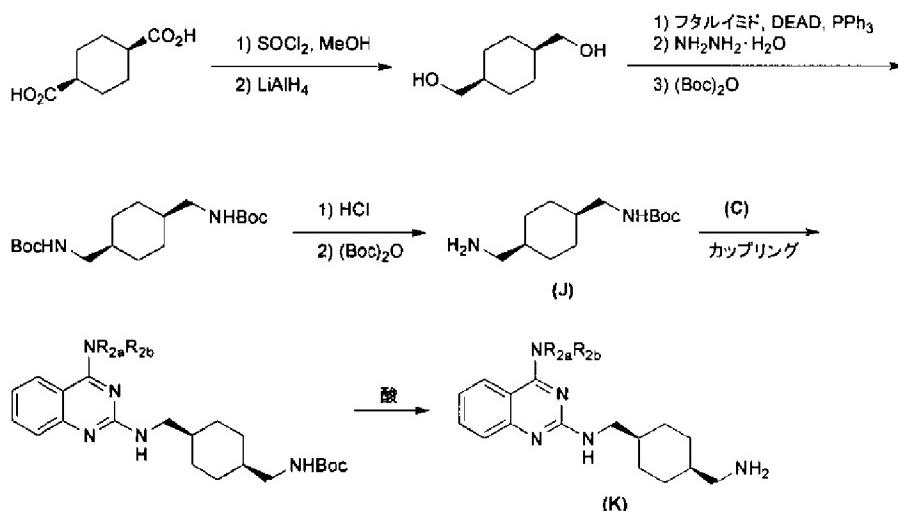
【0191】

式(K)の化合物は、スキーム4に示されているように調製することができる。その合成はWO01/72710号に記載されている、知られているシスー(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-カルバミン酸ヒープチルエステル(J)を、スキーム3の方に従い、式(K)の化合物にすることができる。

【0192】

スキーム4

【化120】



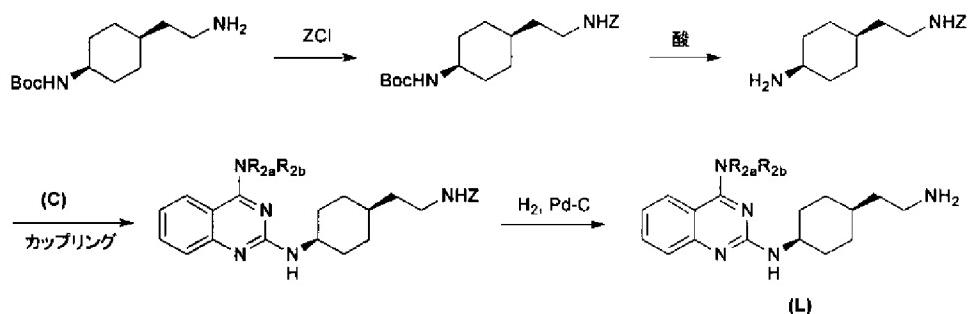
【0193】

式(L)の化合物は、スキーム5に示されているように調製することができる。シスー[4-(2-アミノ-エチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸ヒープチルエステルのアミンを、ベンジルカルバミン酸エステルとして保護する。Boc基の脱保護を酸により行うと、アミンが得られる。アミンと、スキーム1のように合成されたキナゾリン骨格(C)とをカップリングさせると、2, 4-ジ置換アミノキナゾリンが得られる。Z基の脱保護を、水素還元により行うと、式(L)の化合物が得られる。

【0194】

スキーム5

【化121】



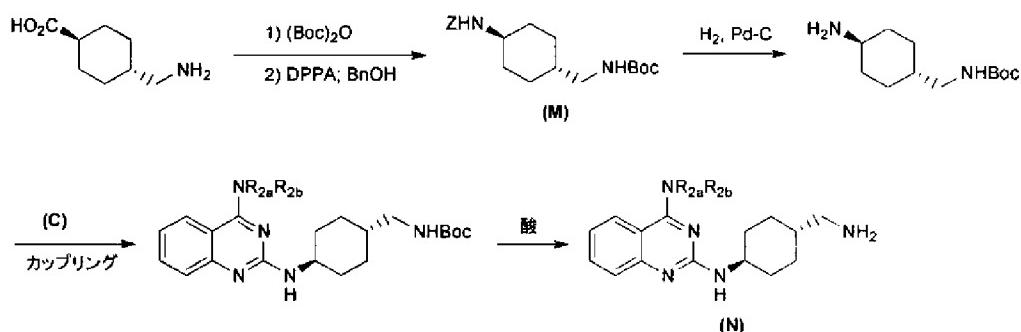
【0195】

式(N)の化合物は、スキーム6に示されているように調製することができる。市販のトランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸のアミンを、t-ブチルカルバミン酸エステルとして保護する。このカルボン酸を、クルチウス転位によりベンジルカルバミン酸エステル(M)に変える。Z基の脱保護を水素還元により行うと、アミンが得られる。このアミンを、スキーム3の方法に従い、式(N)の化合物に変える。

【0196】

スキーム6

【化122】



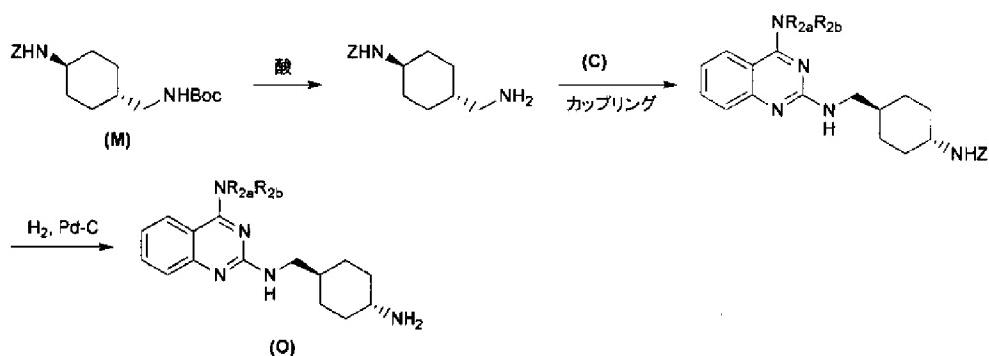
【0197】

式(O)の化合物は、スキーム6に記載されている式(M)の化合物から、スキーム7に示されているように調製することができる。式(M)の化合物は、スキーム5の方法に従い、式(O)の化合物にすることができる。

【0198】

スキーム7

【化123】



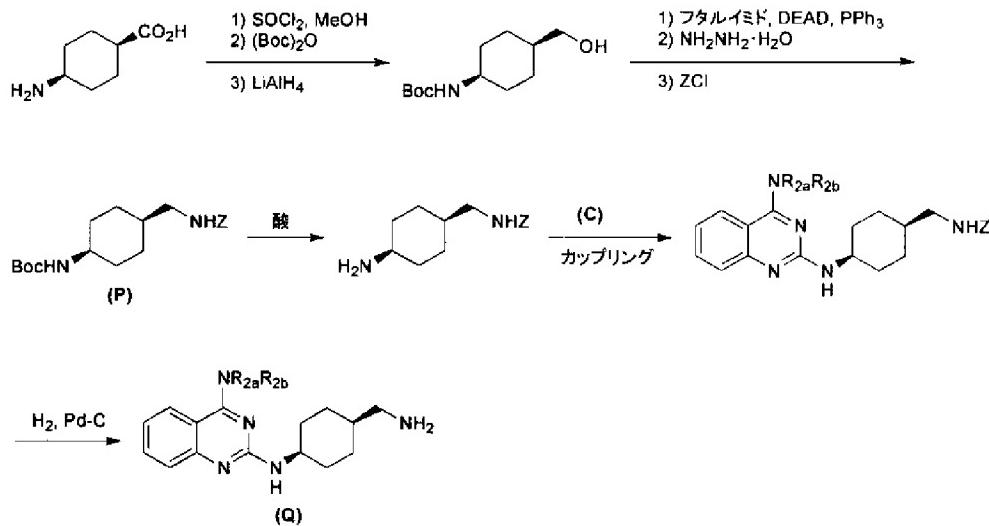
【0199】

式(Q)の化合物は、スキーム8に示されているように調製することができる。WO 01/72710号に記載されている[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシリ]カルバミン酸ヒープチルエステル(P)を、スキーム5の方法に従い、式(Q)の化合物にすることができる。

【0200】

スキーム8

【化124】



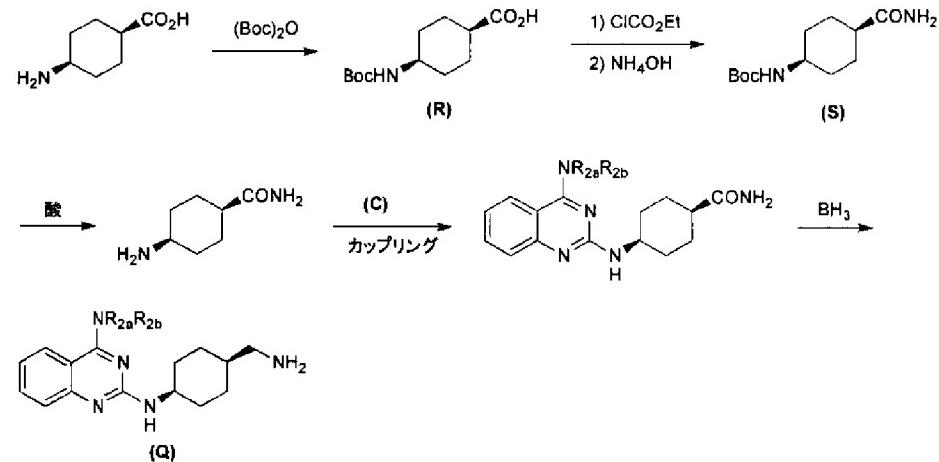
【0201】

もしくは、式(Q)の化合物を、スキーム9に示されているように調製することができる。市販のシス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸のアミンを、ヒープチルカルバミン酸エステルとして保護する。このカルボン酸(R)を、水性アンモニアにより、混合酸無水物を介して、アミド(S)に変える。Boc基の脱保護を酸により行うと、アミンが得られる。このアミンと、スキーム1と同様に合成されたキナゾリン骨格(C)とをカップリングさせると、2,4-ジ置換アミノキナゾリンが得られる。このアミドを還元して、式(Q)の化合物にする。

【0202】

スキーム9

【化125】



【0203】

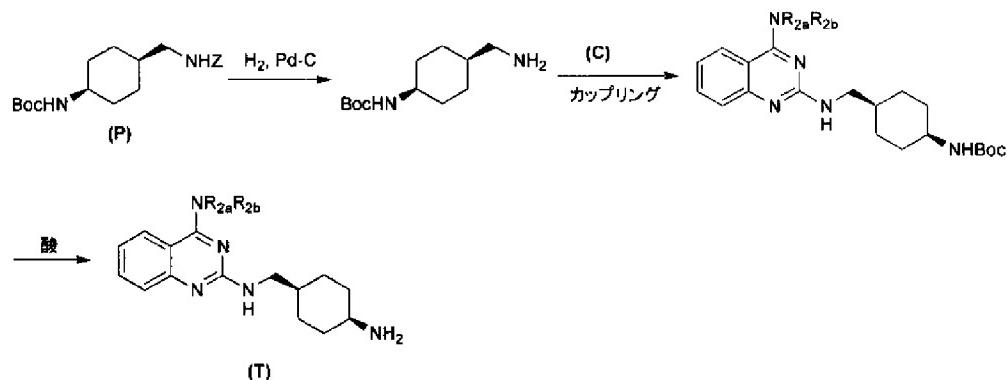
式(T)の化合物は、スキーム8に記載されている式(P)の化合物から、スキーム1

0に示されているように調製することができる。式(P)の化合物は、スキーム6の方法に従い、式(T)の化合物にすることができる。

【0204】

スキーム10

【化126】



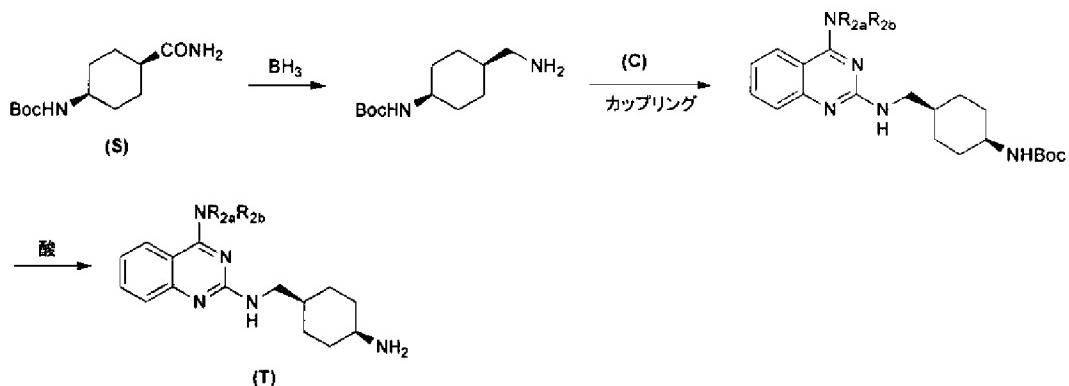
【0205】

もしくは、式(T)の化合物を、スキーム11に示されているように調製することもできる。スキーム9に記載されているアミド(S)を還元して、アミンにする。このアミンは、スキーム3の方法に従い、式(T)の化合物にすることができる。

【0206】

スキーム11

【化127】



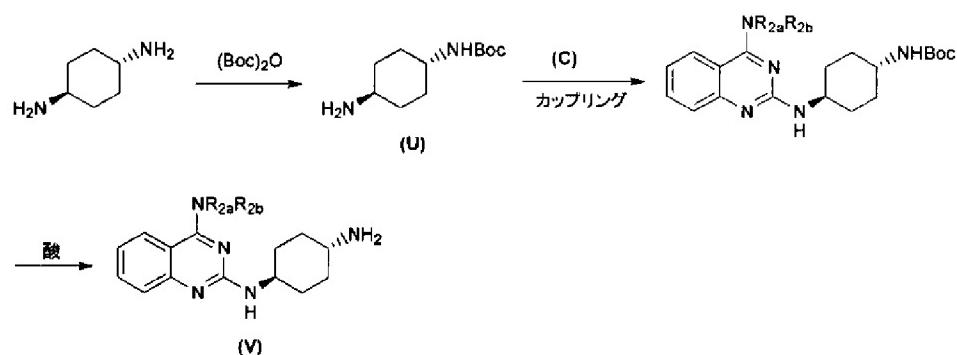
【0207】

式(V)の化合物は、スキーム12に示されているように調製することができる。市販のトランスーシクロヘキサン-1,4-ジアミンのモノ保護は、Synthetic communications, 20巻、2559-2564頁(1990年)に記載されている方法により行うことができる。式(V)の化合物の変換は、スキーム3の方法に従い、行うことができる。

【0208】

スキーム12

【化128】



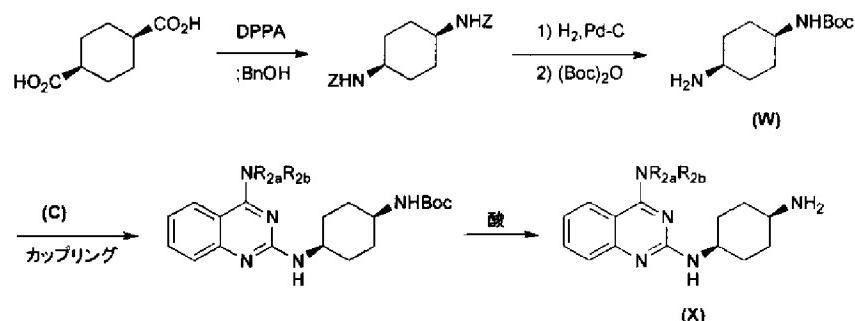
【0209】

式(X)の化合物は、スキーム13に示されているように調製することができる。市販のシスーシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸のジカルボン酸をクルチウス転位により、ジベンジルカルバミン酸エステルに変える。Z基の脱保護を、水素還元により行うと、ジアミンが得られる。このジアミンのモノ保護を、スキーム12の方法に従い行うと、化合物(W)が得られる。式(X)の化合物への変換は、スキーム3の方法に従い行うことことができる。

【0210】

スキーム13

【化129】



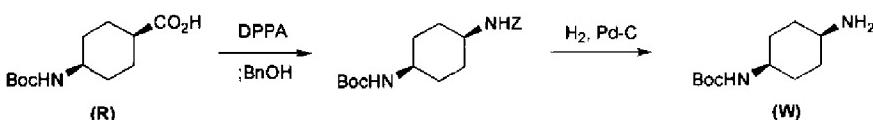
【0211】

もしくは、式(W)の化合物を、スキーム14に示されているように調製することもできる。スキーム9に記載されているカルボン酸(R)を、クルチウス転位により、ベンジルカルバミン酸エステルに変える。Z基の脱保護を、水素還元により行うと、式(W)の化合物が得られる。

【0212】

スキーム14

【化130】

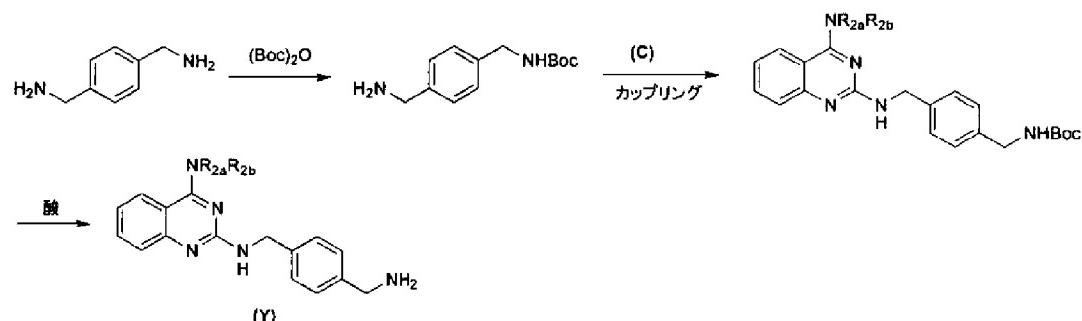


【0213】

式(Y)の化合物は、出発原料として市販の4-アミノメチルベンジルアミンを使用して、スキーム12に記載されている方法に従い、調製することができる(スキーム15)。

【0214】

スキーム15
【化131】

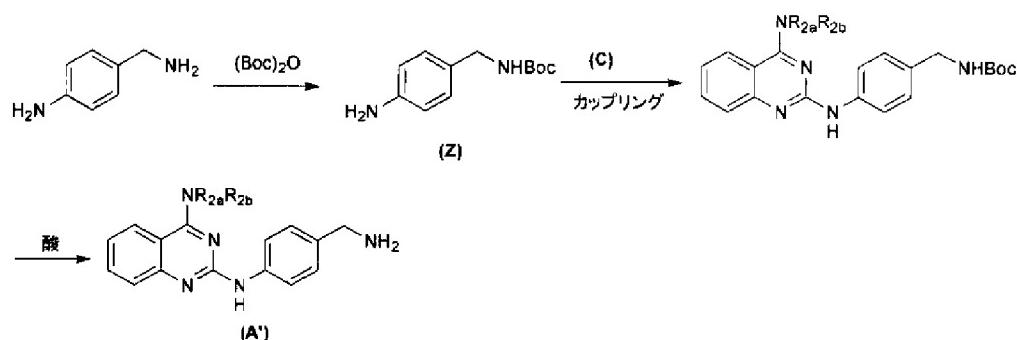


【0215】

式(A')の化合物は、スキーム16に示されているように調製することができる。市販の4-アミノメチルフェニルアミンのモノ保護を、等モル量の(Boc)₂Oを使用して行うと、モノ-テープチルカルバミン酸エステル(Z)が得られる。このアミンを、スキーム3の方法に従い、式(A')の化合物にすることができる。

【0216】

スキーム16
【化132】

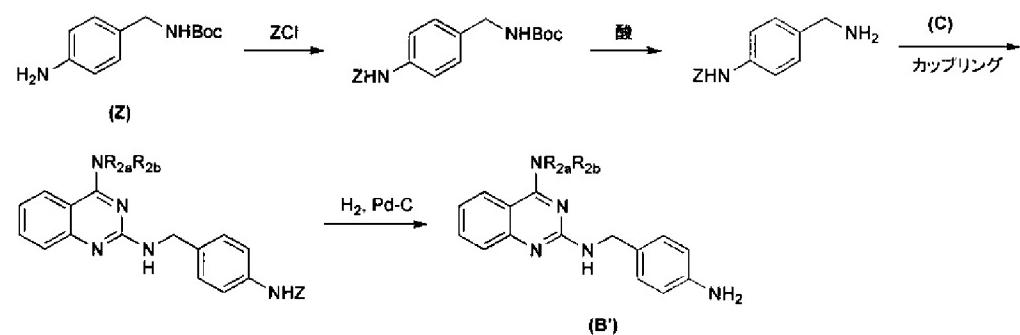


【0217】

式(B')の化合物は、スキーム16に記載されている式(Z)の化合物から、スキーム17に示されているように調製することができる。式(Z)の化合物は、スキーム5の方法に従い、式(B')の化合物にすることができる。

【0218】

スキーム17
【化133】



【0219】

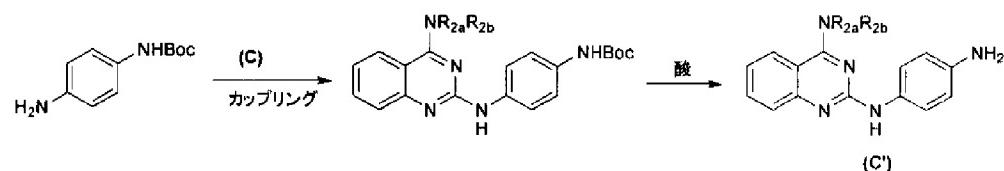
式(C')の化合物は、出発原料として市販の(4-アミノフェニル)-カルバミン酸テープチルエステルを使用して、スキーム3に記載されている方法に従い、調製するこ

とができる（スキーム18）。

【0220】

スキーム18

【化134】



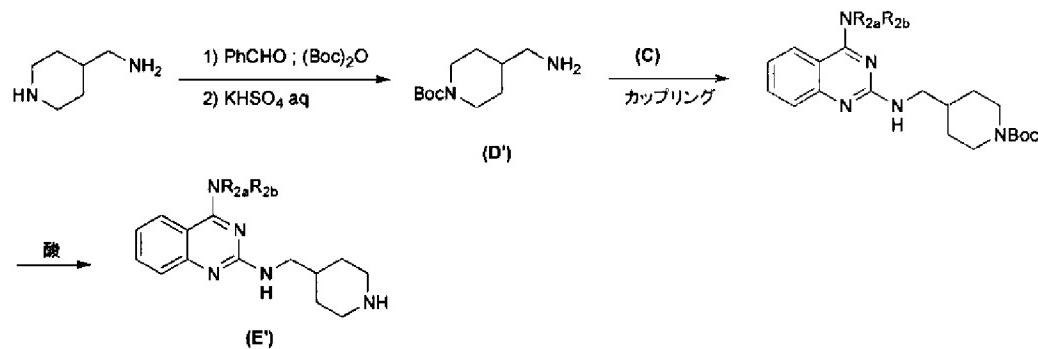
【0221】

式（E'）の化合物は、スキーム19に示されているように調製することができる。市販の4-(アミノメチル)ビペリジンの1級アミンの存在下での2級アミンの選択的保護を、Synthetic communications, 22巻、2357-2360頁(1992年)に記載されている方法により行うと、アミン（D'）が得られる。このアミンを、スキーム3の方法に従い、式（E'）の化合物に変える。

【0222】

スキーム19

【化135】



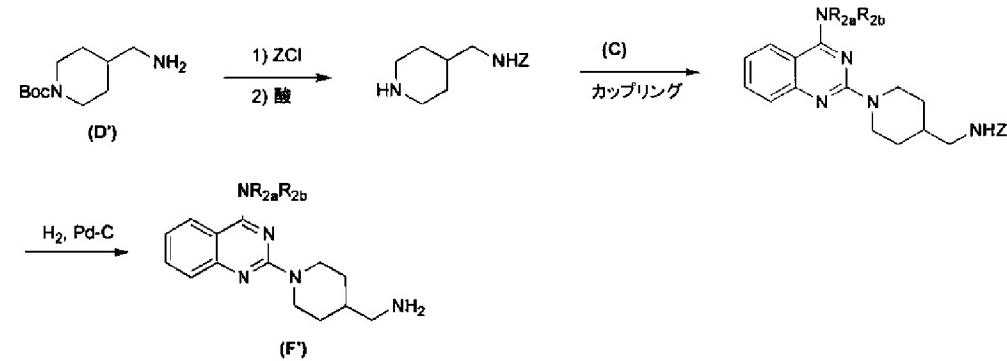
【0223】

式（F'）の化合物は、スキーム19に記載されている式（D'）の化合物から、スキーム20に示されているように調製することができる。式（D'）の化合物を、スキーム5の方法に従い、式（F'）の化合物にすることができる。

【0224】

スキーム20

【化136】



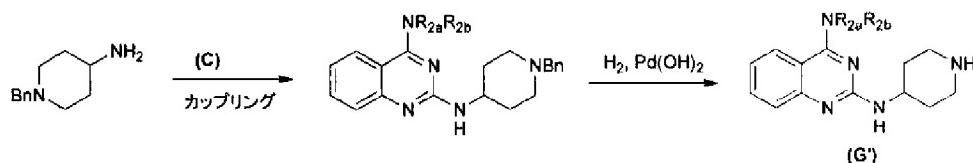
【0225】

式(G')の化合物は、出発原料として市販の1-ベンジルピペリジン-4-イルアミンを使用して、スキーム5に記載されている方法に従い、調製することができる（スキーム21）。

【0226】

スキーム21

【化137】



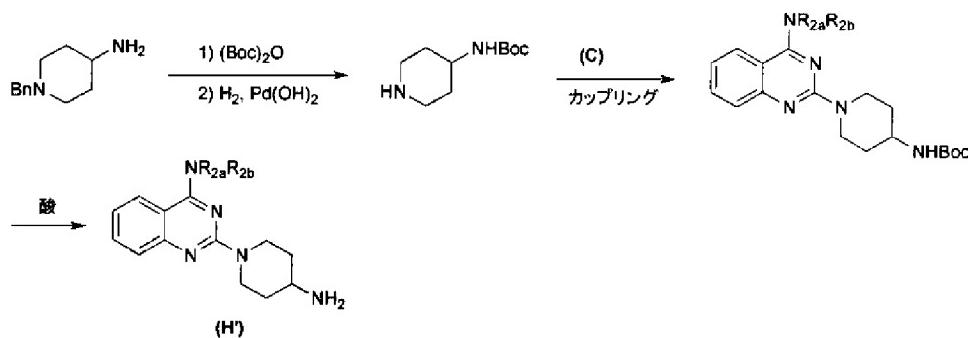
【0227】

式(H')の化合物は、スキーム22に示されているように調製することができる。市販の1-ベンジルピペリジン-4-イルアミンのアミンを、七-ブチルカルバミン酸エステルとして保護する。ベンジル基の脱保護を水素還元により行うと、アミンが得られる。このアミンを、スキーム3の方法に従い、式(H')の化合物にすることができる。

【0228】

スキーム22

【化138】



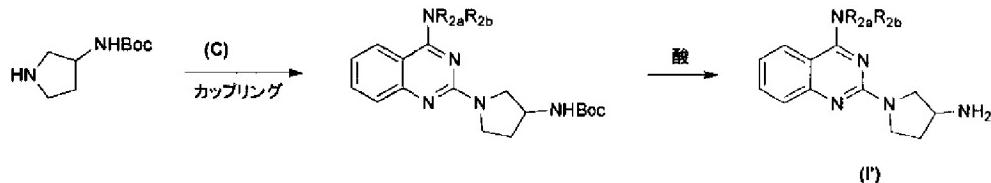
【0229】

式(I')の化合物は、出発原料として市販のピロリジン-3-イルカルバミン酸七-ブチルエステルを使用して、スキーム3に記載されている方法に従い、調製することができる（スキーム23）。

【0230】

スキーム23

【化139】



【0231】

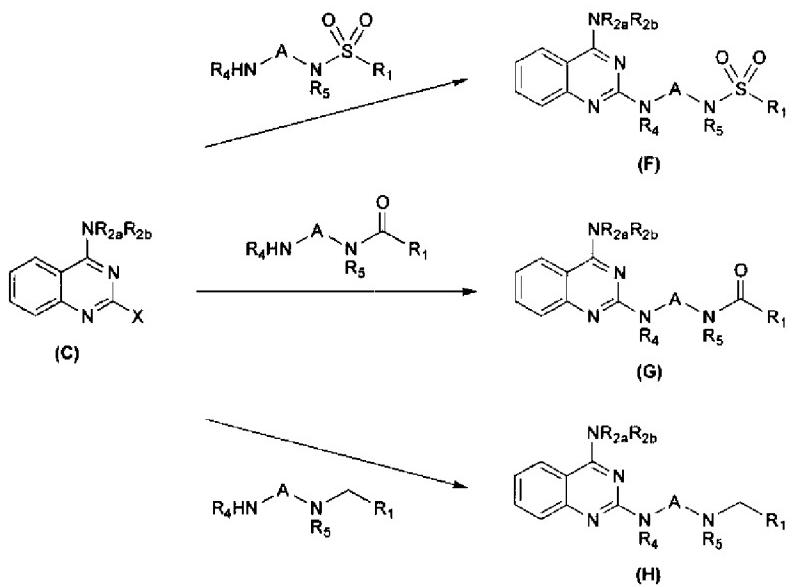
もしくは、本発明による新規のスルホンアミド(F)、新規のアミド(G)および新規のアミン(H)を、スキーム24に示されているように、スキーム1で合成されたキナゾリン骨格(C)から直接、合成する。このカップリングを、不活性溶剤中で塩基を用いて、または用いずに行う。塩基には、アルカリ金属炭酸塩（好ましくは、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど）、アルカリ金属水酸化物（好ましくは、水酸化ナトリウムなど）

または3級アミン（好ましくは、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンなど）が含まれる。不活性溶剤には、低級アルキルアルコール溶剤（好ましくは、メタノール、エタノール、2-ブロパノールまたはブタノールなど）またはアミド溶剤（好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドまたは1-メチルピロリジン-2-オンなど）が含まれる。反応温度は、約50°Cから200°C、好ましくは約80°Cから180°Cの範囲である。この反応を、マイクロ波条件下に実施することもできる。

【0232】

スキーム24

【化140】



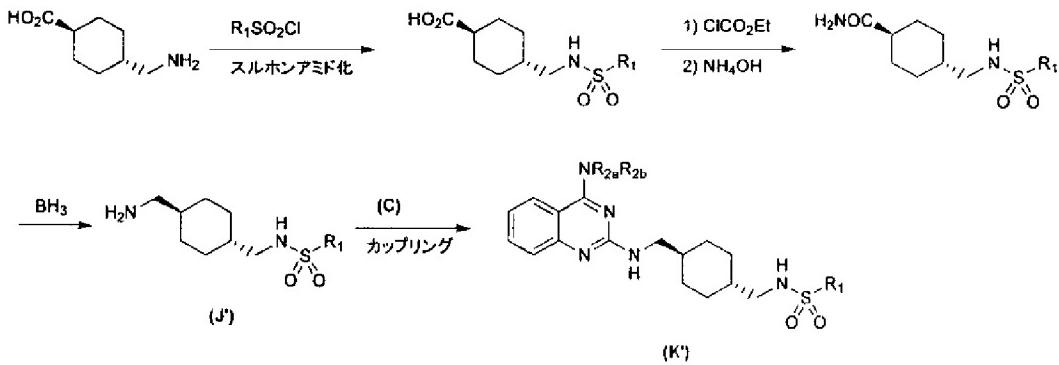
【0233】

式 (K') の化合物は、スキーム25に示されているように調製することができる。市販のトランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸を、塩化スルホニル (R₁SO₂C1) と反応させると、スルホニアミドが得られる。このカルボン酸を、混合酸無水物を介して、アミドに変える。アミドを、ボラン還元により還元して、アミン (J') にする。このアミンと、スキーム1で合成されたキナゾリン骨格 (C) とをカップリングさせると、本発明による新規のスルホニアミド (K') が得られる。

【0234】

スキーム25

【化141】



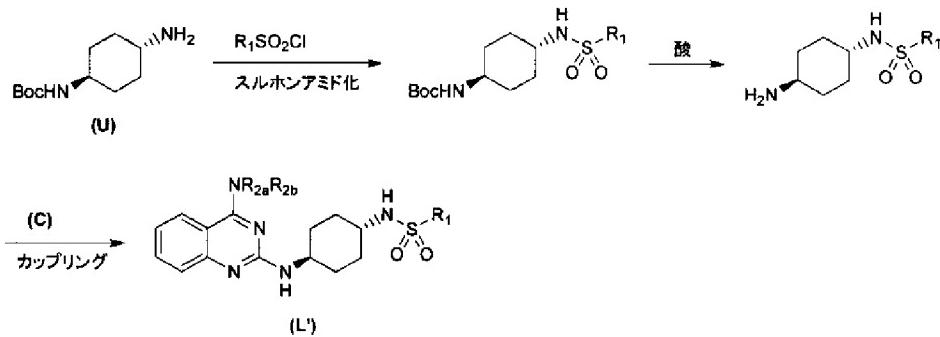
【0235】

式(L')の化合物を、スキーム12に記載されている式(U)の化合物から、スキーム26に示されているように調製することができる。このアミン(U)を、塩化スルホニル(R₁SO₂Cl)と反応させると、スルホンアミドが得られる。Boc基の脱保護を、酸により行うと、アミンが得られる。このアミンと、スキーム1で合成されたキナゾリン骨格(C)とをカップリングさせると、本発明による新規のスルホンアミド(L')が得られる。

【0236】

スキーム26

【化142】



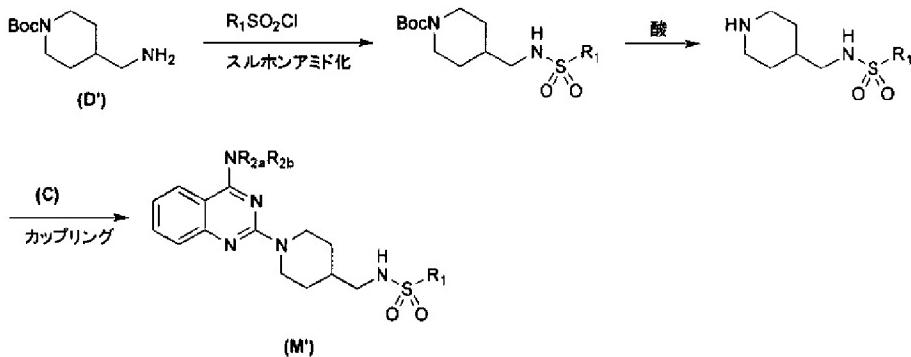
【0237】

式(M')の化合物は、スキーム26に記載されている方法に従い、出発原料としてスキーム19に記載されている式(D')の化合物を使用して、調製することができる（スキーム27）。

【0238】

スキーム27

【化143】



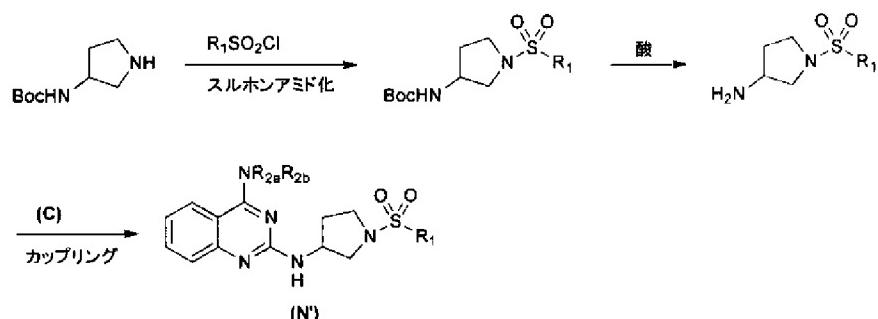
【0239】

式(N')の化合物は、スキーム26に記載されている方法に従い、出発原料として市販のピロリジン-3-イルカルバミン酸セブチルエステルを使用して調製することができる（スキーム28）。

【0240】

スキーム28

【化144】



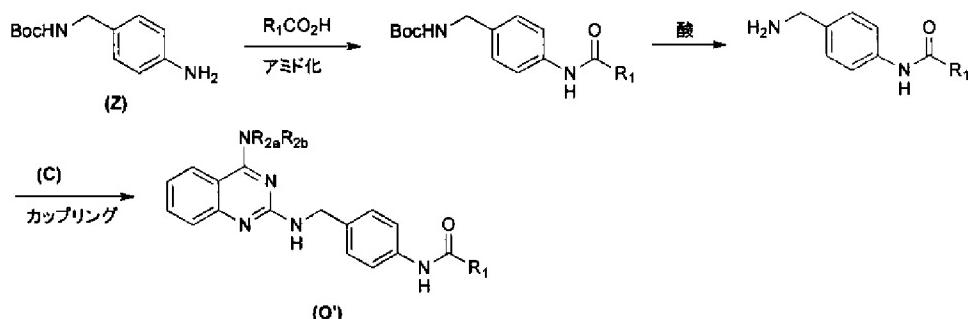
【0241】

式(O')の化合物は、スキーム29に示されているように、スキーム16に記載されている式(Z)の化合物から調製することができる。アニリン(Z)をカルボン酸($R_1\text{CO}_2\text{H}$)と反応させると、アミドが得られる。Boc基の脱保護を酸により行うと、アミンが得られる。このアミンと、スキーム1のように合成されたキナゾリン骨格(C)とをカップリングさせると、本発明による新規のスルホンアミド(O')が得られる。

【0242】

スキーム29

【化145】



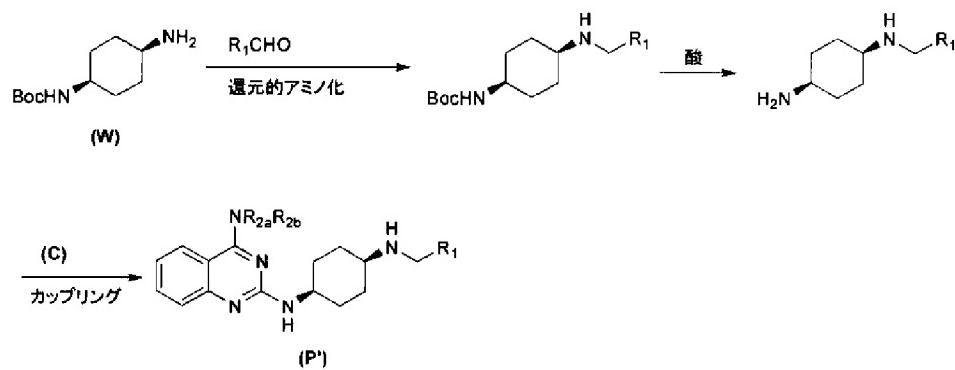
【0243】

式(P')の化合物は、スキーム30に示されているように調製することができる。スキーム13で合成されたアミン(W)を、アルデヒド($R_1\text{CHO}$)により還元的アミノ化する。Boc基の脱保護を酸により行うと、アミンが得られる。このアミンと、スキーム1のように合成されたキナゾリン骨格(C)とをカップリングさせると、本発明による新規のアミン(P')が得られる。

【0244】

スキーム30

【化146】



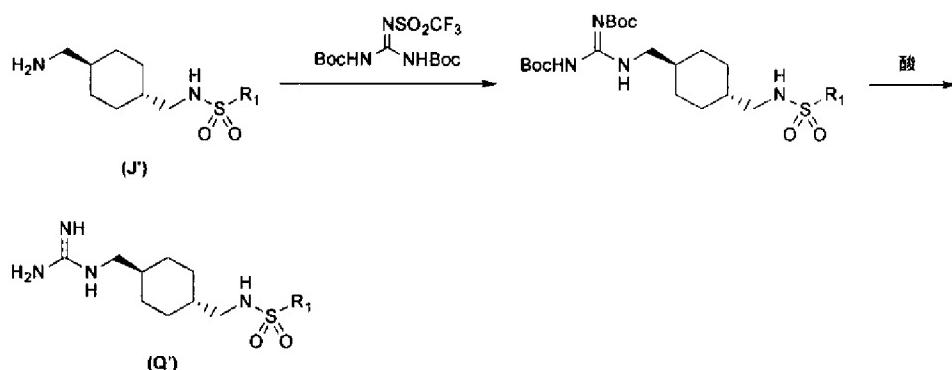
【0245】

スキーム31は、式IのQが式IIIを有する本発明の化合物(Q')の調製を示している。スキーム25で合成された化合物(J')を、(1-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-トリフルオロメタンスルホニルイミノ-メチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルと反応させる。Boc基の脱保護を酸により行うと、本発明による新規のグアニジン(Q')が得られる。

【0246】

スキーム31

【化147】



【実施例】

【0247】

本発明の化合物およびその合成をさらに、次の実施例で説明する。次の実施例は、本発明を明確にするために提供するものであって、本発明をこれらの実施例に限定するものではない。次の実施例で言及されている「室温」とは、0°Cから40°Cに該当する温度を意味している。

【0248】

本明細書中、特にスキームおよび実施例中で使用されている略語は、次の略語である：

^1H -NMR：プロトン核磁気共鳴スペクトル

AcOH：酢酸

APCI：大気圧化学イオン化

(Boc)₂O：二炭酸ジ-t-ブチル

BuLi：ブチルリチウム

BuOH：ブタノール

CaCl₂：塩化カルシウム

CDCl₃：重水素化クロロホルム

CF₃CO₂H：トリフルオロ酢酸

CH₂Cl₂：ジクロロメタン

CHCl₃：クロロホルム

CI：化学的イオン化

CuCl：塩化銅(I)

D₂O：重水

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDC：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

ESI：エレクトロスプレーイオン化

Et₂O：ジエチルエーテル

EtOAc：酢酸エチルエ斯特ル

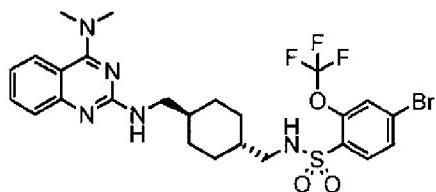
EtOH：エタノール

FAB : 高速原子衝撃
 H_2SO_4 : 硫酸
 HATU : O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロfosfエート
 HCHO : ホルムアルデヒド
 HC1 : 塩化水素
 HOAt : 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
 HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
 HPLC : 高速液体クロマトグラフィー
 K_2CO_3 : 炭酸カリウム
 KHSO_4 : 重硫酸カリウム
 Me_2NH : ジメチルアミン
 MeNH_2 : メチルアミン
 MeOH : メタノール
 MgSO_4 : 硫酸マグネシウム
 Na_2CO_3 : 炭酸ナトリウム
 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$: 硫酸ナトリウム十水和物
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$: トリアセトキシホウ素化ナトリウム
 NaBH_3CN : シアノホウ素化ナトリウム
 NaBH_4 : ホウ素化ナトリウム
 NaHCO_3 : 炭酸水素ナトリウム
 NaN_3 : アジ化ナトリウム
 NaNO_2 : 硝酸ナトリウム
 Pd(OH)_2 : 水酸化パラジウム
 Pd/C : パラジウム炭素
 POCl_3 : 塩化ホスホリル
 PVP : ポリ(4-ビニルピリジン)
 PyBrOP : ブロモ-トリス-ピロリジノホスホニウム-ヘキサフルオロホスフェート
 SOC_l_2 : 塩化チオニル
 $t-\text{BuOH}$: t-ブタノール
 TFA : トリフルオロ酢酸
 THF : テトラヒドロフラン
 WSC : 水溶性カルボジイミド
 ZC1 : ベンジルオキシカルボニルクロリド
 s : 1重項
 d : 2重項
 t : 3重項
 q : 4重項
 dd : 2重2重項
 dt : 2重3重項
 ddd : 2重2重2重項
 brs : 広幅1重項
 m : 多重項
 J : 結合定数
 Hz : ヘルツ
 高速液体クロマトグラフィの分析条件は、次である：
 溶剤A : 水中の0.050%TFA、
 溶剤B : アセトニトリル中の0.035%TFA、
 5分かけて、B5~100%、流速3.5mL/分。

【0249】

実施例1

【化148】



トランス-4-ブロモ-N-[4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0250】

ステップA：2, 4-ジクロロ-キナゾリンの合成

1H-キナゾリン-2, 4-ジオン(150g、925mmol)のPOCl₃(549mL、5.89mol)懸濁液に、ジメチルフェニルアミン(123mL、962mmol)を加えた。この混合物を、還流下に7時間攪拌し、濃縮した。溶液を氷水に注ぎ、水層を、CHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の50%CHC₁₃からCHC₁₃中の10%EtOAc)により精製すると、2, 4-ジクロロ-キナゾリン(159g、86%)が淡黄色の固体として得られた。

CI MS m/e 199, M⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (dt, J = 8.3, 1.1 Hz, 1 H), 7.95-8.04 (m, 2 H), 7.71-7.81 (m, 1 H).

【0251】

ステップB：(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミンの合成

2, 4-ジクロロ-キナゾリン(102g、530mmol)のTHF(1.2L)溶液を、4°Cに冷却し、50%Me₂NH水溶液(139mL、1.33mol)を加えた。この混合物を、室温で80分間攪拌した。溶液を、飽和NaHCO₃水溶液でアルカリ性(pH=9)にし、水層を、CHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮した。残留物を、ヘキサン中の50%Et₂O(250mL)に懸濁させ、室温で30分間攪拌した。沪過により固体を集め、ヘキサン中の50%Et₂Oで洗浄し、80°Cで乾燥させると、(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(104g、94%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 207, M⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.73-7.78 (m, 2 H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1 H), 3.41 (s, 6 H).

【0252】

ステップC：トランス-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸の合成

トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸(150g、954mmol)の1.32M水酸化ナトリウム水溶液(750mL)溶液に、t-BuOH(1680mL)および(Boc)₂O(215g、985mmol)を加えた。反応混合物を、室温で18時間攪拌した。この反応混合物に、H₂O(2.8L)を加え、5°Cに冷却した。水層を、飽和KHSO₄水溶液で酸性(pH=3)にし、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、減圧下に乾燥させると、トランス-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸(165g、67%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 280, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (brs, 1 H), 2.98 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.19-2.33 (m, 1 H), 1.99-2.11 (m, 2 H), 1.77-1.90 (m, 2 H), 1.44

(s, 9 H), 1.34-1.52 (m, 3 H), 0.86-1.05 (m, 2 H).

【0253】

ステップD：トランスー(4-ヒドロキシメチルーシクロヘキシルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

トランスー4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)-シクロヘキサンカルボン酸(155 g, 603 mmol)のCH₂C₁₂(1, 35 L)懸濁液を-65°Cに冷却し、トリエチルアミン(126 mL, 904 mmol)およびクロロギ酸エチル(58 mL, 751 mmol)のCH₂C₁₂(200 mL)溶液を-60°C以下で加えた。反応混合物を0°Cで50分間攪拌した。混合物を、飽和KHSO₄水溶液で酸性(pH=3)にし、水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層を、飽和Na₂CO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、無色のオイルが得られた。このオイルのTHF(1, 5 L)溶液を、-65°Cに冷却し、NaBH₄(26.6 g, 703 mmol)およびMeOH(45 mL)を加えた。混合物を-40°Cで25分間攪拌し、4°Cで3時間攪拌した。混合物を、飽和KHSO₄水溶液で酸性(pH=3)にし、水層を、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層を、飽和Na₂CO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHC₁₃中の17%MeOH)により精製すると、トランスー(4-ヒドロキシメチルーシクロヘキシルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステル(123 g, 84%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 266, M+Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (brs, 1 H), 3.46 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.98 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.75-1.94 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.24-1.70 (m, 3 H), 0.81-1.12 (m, 4 H).

【0254】

ステップE：トランスー(4-アジドメチルーシクロヘキシルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

トランスー(4-ヒドロキシメチルーシクロヘキシルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステル(123 g, 505 mmol)のピリジン(1 L)溶液を4°Cに冷却し、塩化p-トルエンスルホニル(125 g, 657 mmol)のピリジン(200 mL)溶液を10°C以下で加えた。混合物を、室温で15時間攪拌し、濃縮させた。EtOAcおよびH₂Oに溶かした後に、有機層を分離した。水層を、EtOAcで抽出し(3回)、合わせた有機層をH₂Oで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、淡黄色のオイルが得られた。このオイルのDMF(1, 6 L)溶液に、NaN₃(98.8 g, 1.52 mol)を加えた。反応混合物を室温で14時間攪拌し、濃縮した。CHC₁₃および飽和NaHCO₃水溶液に溶かした後に、有機層を分離した。水層を、CHC₁₃で抽出し(3回)、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の17%EtOAc)により精製すると、トランスー(4-アジドメチルーシクロヘキシルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステル(124 g, 91%)が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 291, M+Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (brs, 1 H), 3.13 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.70-1.90 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25-1.65 (m, 2 H), 0.87-1.07 (m, 4 H).

【0255】

ステップF：トランスー(4-アミノメチルーシクロヘキシルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

水素化アルミニウムリチウム(2.76 g, 72.6 mmol)のTHF(225 mL)懸濁液を0°Cに冷却し、トランスー(4-アジドメチルーシクロヘキシルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステル(15.0 g, 55.9 mmol)のTHF(75 mL)溶液を1時間かけて加えた。反応混合物を、室温で6時間攪拌した。反応を、Na₂SO₄・10H₂Oで停止させ、セライトパッドで沪過し、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHC₁₃中の50%MeOH)で精製すると、ト

ンスー(4-アミノメチル-シクロヘキシリルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステル(12.3g、91%)が淡黄色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 243, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (brs, 1 H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.53 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.70-1.92 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.08-1.54 (m, 4 H), 0.81-1.02 (m, 4 H).

【0256】

ステップG: トランス-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(15.2g、73.3mmol)およびトランス-(4-アミノメチル-シクロヘキシリルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステル(14.8g、61.0mmol)からなる2-プロパノール(80mL)中の混合物を、還流下に4日間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAc)により精製すると、トランス-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(20.4g、81%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 414, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.40-7.52 (m, 2 H), 6.98-7.06 (m, 1 H), 4.93 (brs, 1 H), 4.59 (brs, 1 H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.97 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.72-1.95 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.30-1.62 (m, 2 H), 0.84-1.12 (m, 4 H).

【0257】

ステップH: トランス-4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリルメチル]-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

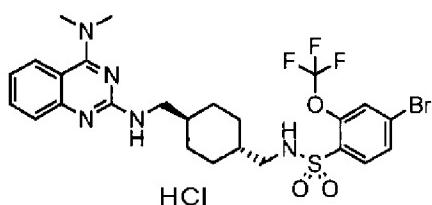
トランス-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(3.84g、9.28mmol)のEtOAc(50mL)懸濁液に、EtOAc(38mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を、室温で40分間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のCH₂Cl₂(50mL)懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(6.46mL、37.1mmol)を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル(3.31g、9.75mmol)のCH₂Cl₂(10mL)溶液を5°C以下で加えた。反応混合物を4°Cで1.5時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の20%EtOAc)により精製すると、トランス-4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリルメチル]-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド(3.45g、60%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 616, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35-7.61 (m, 4 H), 7.02 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.96 (br s, 1 H), 3.35 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.79 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.32-1.98 (m, 6 H), 0.72-1.12 (m, 4 H).

【0258】

実施例2

【化149】



トランス-4-ブロモ-N-{4-[[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【0259】

ステップA：トランス-4-ブロモ-N-{4-[[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

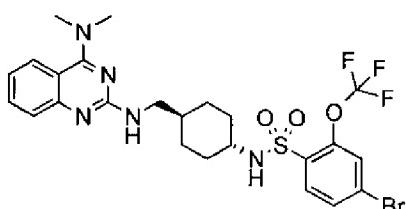
実施例1のステップHで得られたトランス-4-ブロモ-N-{4-[[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(3.45g、5.61mmol)のEtOAc(100mL)溶液を氷浴上で冷却し、EtOAc(1.66mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。固体を、Et₂O中の16%EtOHから再結晶させ、減圧下に乾燥させると、トランス-4-ブロモ-N-{4-[[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩(2.76g、75%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 616, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.50 (brs, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 7.51-7.68 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 6H), 3.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 1.35-1.65 (m, 2H), 0.81-1.12 (m, 4H).

【0260】

実施例3

【化150】



トランス-4-ブロモ-N-{4-[[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0261】

ステップA：トランス-[4-(t-ブトキカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

トランス-4-アミノメチル-シクロヘキサンカルボン酸(15.0g、95.4mmol)のCHCl₃(150mL)懸濁液に、1Mの水酸化ナトリウム水溶液(150mL)および(Boc)₂O(21.9g、100mmol)を連続して加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌し、CHCl₃と水との間に分配した。水層を、飽和KHSO₄

水溶液 ($\text{pH}=3$) で酸性化し、 CHCl_3 で抽出した(3回)。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のベンゼン (7.5 mL) 懸濁液に、アジ化リン酸 (phosphorazidic acid) ジフェニルエステル (1.6. 2 g, 5.8. 9 mmol) およびトリエチルアミン (5. 94 g, 5.8. 7 mmol) を加えた。反応混合物を、還流下に3時間攪拌した(注: 激しい発熱反応)。ベンジルアルコール (6. 65 g, 6.1. 5 mmol) を加え、反応混合物を還流下に24時間攪拌し、濃縮した。EtOAc および H_2O に溶かした後に、有機層を分離した。水層を EtOAc で抽出し(2回)、合わせた有機層を 1 M の KHSO_4 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の 33% EtOAc)により精製すると、白色の固体が得られた。この固体の Et_2O 懸濁液を、室温で30分間攪拌し、沪過した。沪液を Et_2O で洗浄し、減圧下に乾燥させると、トランス-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル (1.7. 4 g, 50%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 385, M + Na^+ ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.41 (m, 5 H), 5.09 (s, 2 H), 4.20-4.68 (m, 2 H), 3.23-3.60 (m, 1 H), 2.96 (t, 2 H, $J = 6.4$ Hz), 1.62-2.18 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.30-1.60 (m, 1 H), 0.90-1.23 (m, 4 H).

【0262】

ステップB: トランス-[4-(アミノメチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩の合成

トランス-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル (4.00 g, 11.0 mmol) の EtOAc (40 mL) 懸濁液に、EtOAc (10 mL) 中の 4 M の塩化水素を加えた。この反応混合物に、 CHCl_3 (10 mL) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物に、EtOAc (20 mL) 中の 4 M の塩化水素を加え、この混合物を室温で1.5時間攪拌し、沪過し、EtOAc で洗浄し、減圧下に乾燥させると、トランス-[4-(アミノメチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩 (2.96 g, 90%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 263, M (遊離型) + H^+ ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (brs, 3 H), 7.25-7.40 (m, 5 H), 7.21 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 5.00 (s, 2 H), 3.17-3.30 (m, 1 H), 2.62 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 1.64-1.88 (m, 4 H), 1.42-1.60 (m, 1 H), 0.90-1.21 (m, 4 H).

【0263】

ステップC: トランス-[4-[4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イルアミノ]メチル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン (1.50 g, 7.22 mmol) およびトランス-[4-(アミノメチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩 (2.59 g, 8.67 mmol) からなる 2-プロパンオール (15 mL) 中の混合物を還流下に8日間攪拌し、 CHCl_3 および MeOH に溶かした。この混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ、水層を CHCl_3 で抽出した(3回)。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の 33% EtOAc)により精製すると、トランス-[4-[4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イルアミノ]メチル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸ベンジルエステル (1.20 g, 38%) が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 434, M + H^+ ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.82 (m, 1 H), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.25-7.40 (m, 5 H), 6.95-7.04 (m, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.82-5.05 (m, 1 H), 4.40-4.70 (m, 1 H), 3.40-3.60 (m, 1 H), 3.35 (t, 2 H, $J = 6.3$ Hz), 3.26 (s, 6 H), 1.96-2.18 (m, 2 H), 1.80-1.96 (m, 2 H), 1.45-1.61 (m, 1 H), 1.00-1.20 (m, 4 H).

【0264】

ステップD：トランス-4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ] -2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

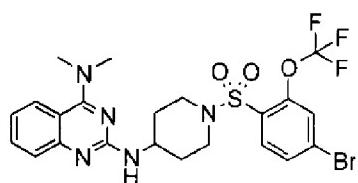
トランス- [4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ] -カルバミン酸ベンジルエステル (500 mg, 1.15 mmol) のMeOH (5 mL) 懸濁液に、5%Pd/C (50 mg) を加えた。この混合物を室温で、水素雰囲気下に2時間、50°Cで8時間、さらに室温で10.5時間攪拌し、沪過し、濃縮すると、無色のオイルが得られた。このオイルのCH₂C₁₂ (5 mL) 懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (420 μL, 2.41 mmol) を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル (431 mg, 1.27 mmol) のCH₂C₁₂ (2 mL) 溶液を5°C以下で加えた。反応混合物を4°Cで1.5時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃ 水溶液で停止させた。水層をCHC₁₃ で抽出した(3回)。合わせた有機層を、MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、ヘキサン中の33%から50%EtOAc) で精製すると、トランス-4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ] -2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド (560 mg, 81%) が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 602, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, 1 H, J = 8.9 Hz), 7.80 (dd, 1 H, J = 8.4, 0.9 Hz), 7.38-7.58 (m, 4 H), 7.01 (ddd, 1 H, J = 8.4, 6.7, 1.6 Hz), 4.85-5.04 (m, 1 H), 3.31 (t, 2 H, J = 6.3 Hz), 3.24 (s, 6 H), 3.07-3.20 (m, 1 H), 1.70-1.90 (m, 4 H), 1.42-1.58 (m, 1 H), 0.90-1.28 (m, 4 H).

【0265】

実施例4

【化151】



N²-[1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-イル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン

【0266】

ステップA：N²- (1-ベンジル-ビペリジン-4-イル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 362, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.20-7.52 (m, 7 H), 6.97-7.05 (m, 1 H), 4.74-4.90 (m, 1 H), 3.90-4.05 (m, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.78-2.90 (m, 2 H), 2.02-2.24 (m, 4 H), 1.48-1.62 (m, 2 H).

【0267】

ステップB：N²-[1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-イル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

N²- (1-ベンジル-ビペリジン-4-イル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (500 mg, 1.38 mmol) のMeOH (5 mL) 溶液に、2

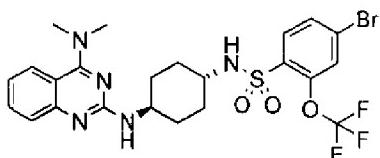
0%Pd(OH)₂(100mg)を加えた。この混合物を室温で、水素雰囲気下に1.5時間、50°Cで8時間、さらに室温で16.5時間攪拌し、セライトパッドで沪過し、濃縮した。残留物のCH₂C₁₂(5mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(510μL、2.93mmol)を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル(493mg、1.45mmol)のCH₂C₁₂(2mL)溶液を5°C以下で加えた。反応混合物を4°Cで2時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAc)により精製すると、N²-[1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-イル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(339mg、43%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 596, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.36-7.61 (m, 4 H), 7.04 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1 H), 4.77 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.97-4.14 (m, 1 H), 3.68-3.86 (m, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.87-3.01 (m, 2 H), 2.10-2.23 (m, 2 H), 1.51-1.70 (m, 2 H).

【0268】

実施例5

【化152】



トランス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0269】

ステップA：トランス-(4-アミノ-シクロヘキシル)-カルバミン酸セブチルエステルの合成

トランス-シクロヘキサン-1, 4-ジアミン(15.0g、131mmol)の1, 4-ジオキサン(85mL)溶液に、(Boc)₂O(3.61g、16.5mmol)を4時間かけて滴加した。混合物を室温で19時間攪拌し、濃縮した。この残留物に、H₂Oを加え、不溶性物質を、沪過により除去した。沪液を、CHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、トランス-(4-アミノ-シクロヘキシル)-カルバミン酸セブチルエステル(3.15g、ジアミンに対して11%、(Boc)₂Oに対して89%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 215, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (brs, 1 H), 3.36 (brs, 1 H), 2.57-2.70 (m, 1 H), 1.78-2.04 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.05-1.38 (m, 4 H).

【0270】

ステップB：トランス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-カルバミン酸セブチルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 408, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.39-7.52 (m, 2 H), 7.02 (ddd, 1 H, J = 8.3, 6.3, 1.9 Hz, 1 H), 4.68-4.78 (m, 1 H), 4.43 (brs, 1 H), 3.89 (brs, 1 H), 3.46 (brs, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 2.15-2.24 (m, 2 H), 1.97-2.10 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.21-1.35 (m, 4 H).

【0271】

ステップC：トランス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン

—2—イルアミノ) —シクロヘキシリ] —2—トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

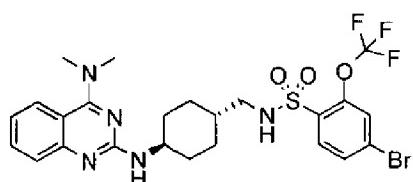
トランスー[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) —シクロヘキシリ] —カルバミン酸セーブチルエステル(500mg、1.30mmol)のEtOAc(5mL)溶液に、EtOAc(5mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のCH₂C₁₂(7mL)懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(905μL、5.20mmol)を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル(462mg、1.36mmol)のCH₂C₁₂(2mL)溶液を5°C以下で加えた。この反応混合物を4°Cで1.5時間攪拌した。この反応混合物に、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル(88mg、0.26mmol)のCH₂C₁₂(0.5mL)溶液を加え、混合物を4°Cで1時間攪拌した。この反応混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(230μL、1.32mmol)を加え、混合物を4°Cで1.5時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH₃-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)により精製すると、トランスー4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) —シクロヘキシリ] —2—トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(339mg、44%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 588, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1 H), 7.37-7.59 (m, 4 H), 6.99-7.06 (m, 1 H), 4.64-4.75 (m, 1 H), 3.78-3.94 (m, 1 H), 3.17-3.30 (m, 7 H), 2.09-2.20 (m, 2 H), 1.85-1.97 (m, 2 H), 1.12-1.47 (m, 4 H).

【0272】

実施例6

【化153】



トランスー4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) —シクロヘキシリメチル] —2—トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0273】

ステップA： トランスー(4-アミノ-シクロヘキシリメチル) —カルバミン酸セーブチルエステルの合成

トランスー[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル) —シクロヘキシリ] —カルバミン酸ベンジルエステル(4.00g、11.0mmol)のMeOH(40mL)懸濁液に、5%Pd/C(400mg)を加えた。この混合物を室温で、水素雰囲気下に1時間攪拌し、セライトパッドで沪過し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のヘキサン(15mL)懸濁液を室温で30分間攪拌した。固体を沪過により集め、ヘキサンで洗浄し、減圧下に乾燥させると、トランスー(4-アミノ-シクロヘキシリメチル) —カルバミン酸セーブチルエステル(2.52g、100%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 229, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.56-4.88 (m, 1 H), 3.00 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.54-2.65 (m, 1 H), 1.70-1.94 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.18-1.50 (m, 1 H), 0.92-1.15 (m, 4 H).

【0274】

ステップB：トランス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 422, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.38-7.52 (m, 2 H), 6.96-7.07 (m, 1 H), 4.55-4.84 (m, 2 H), 3.75-3.97 (m, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 3.01 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.15-2.30 (m, 2 H), 1.75-1.88 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.35-1.54 (m, 1 H), 1.00-1.30 (m, 4 H).

【0275】

ステップC：トランス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

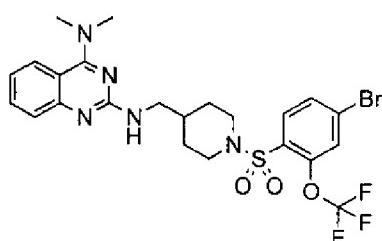
トランス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル (500 mg, 1.25 mmol) のEtOAc (5 mL) 懸濁液に、EtOAc (5 mL) 中の4 Mの塩化水素を加えた。この混合物を、室温で1時間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のCH₂Cl₂ (7 mL) 懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (905 μL, 5.20 mmol) を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル (446 mg, 1.31 mmol) のCH₂Cl₂ (2 mL) 溶液を5°C以下で加えた。反応混合物を4°Cで1.5時間攪拌した。この反応混合物に、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル (85 mg, 0.25 mmol) のCH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液を加え、この混合物を4°Cで1時間攪拌した。この反応混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (220 μL, 1.26 mmol) を加え、混合物を4°Cで1時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc) により精製すると、トランス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド (624 mg, 83%) が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 602, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.39-7.60 (m, 4 H), 7.04 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.6 Hz, 1 H), 3.71-3.92 (m, 1 H), 3.30 (s, 6 H), 2.85 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.10-2.22 (m, 2 H), 1.70-1.86 (m, 2 H), 1.37-1.53 (m, 1 H), 0.98-1.32 (m, 4 H).

【0276】

実施例7

【化154】



N² - [1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-イルメチル] - N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン

【0277】

ステップA：4-アミノメチル-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルの合成

C-ピペリジン-4-イル-メチルアミン (15.0 g, 131 mmol) のトルエン (165 mL) 溶液に、ベンズアルデヒド (13.9 g, 131 mmol) を加え、この混合物を還流下で、ディーンスタークトラップを用いて、N₂ 雰囲気下に3時間攪拌し、氷浴上で冷却した。この反応混合物に、(Boc)₂O (31.5 g, 144 mmol) を15分かけて滴加した。混合物を室温で2.5日間攪拌し、濃縮した。残留物に、1M のKHSO₄ 水溶液を加え、この混合物を室温で7時間攪拌し、水層をEt₂Oで洗浄し (2回)、水酸化ナトリウムでアルカリ化し、CHCl₃で抽出した (5回)。合わせた有機層をMgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮した。沈殿物をヘキサン (10 mL) 中に懸濁させ、懸濁液を、室温で10分間攪拌した。沪過により、固体を集め、減圧下に乾燥させると、4-アミノメチル-ピペリジン-1-カルボン酸セブチルエステル (25.8 g, 92%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 215, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.85-4.22 (m, 2 H), 2.90 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.50-2.80 (m, 2 H), 1.70-2.02 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.10-1.28 (m, 2 H).

【0278】

ステップB: 4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -ピペリジン-1-カルボン酸セブチルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 386, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.41-7.53 (m, 2 H), 6.99-7.06 (m, 1 H), 5.16 (brs, 1 H), 4.00-4.20 (m, 2 H), 3.41 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.60-2.77 (m, 2 H), 1.67-1.84 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.11-1.28 (m, 2 H).

【0279】

ステップC: N²-[1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル) -ピペリジン-4-イルメチル] -N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

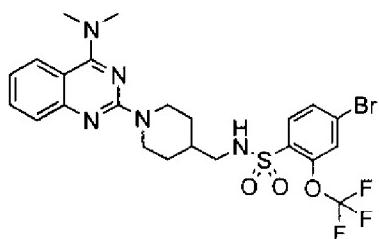
4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -ピペリジン-1-カルボン酸セブチルエステル (500 mg, 1.30 mmol) のEtOAc (5 mL) 懸濁液に、EtOAc (5 mL) 中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のCH₂Cl₂ (5 mL) 懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (480 μL, 2.76 mmol) を加えた。この混合物を、4°Cに冷却し、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル (462 mg, 1.36 mmol) のCH₂Cl₂ (2 mL) 溶液を5°C以下で加えた。この反応混合物を4°Cで3時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃ 水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した (3回)。合わせた有機層を、MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、ヘキサン中の14%から20%EtOAc) により精製すると、N²-[1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル) -ピペリジン-4-イルメチル] -N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (420 mg, 55%) が黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 588, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.40-7.56 (m, 4 H), 7.04 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.6 Hz, 1 H), 5.10-5.46 (brs, 1 H), 3.85 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.56-2.67 (m, 2 H), 1.64-1.91 (m, 3 H), 1.23-1.43 (m, 2 H).

【0280】

実施例8

〔k155〕



4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド

[0281]

ステップA： 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-1-ピペリジン-1-カルボン酸ヒーブチルエステルの合成

4-アミノメチルーピペリジン-1-カルボン酸セブチルエステル (7.00 g、32.7 mmol) のCHCl₃ (70 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.64 g、36.0 mmol) を加えた。生じた溶液を4°Cに冷却し、ZC1 (6.13 g、35.9 mmol) を8°C以下で15分かけて加えた。この反応混合物を、室温で18時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注いだ。水性相をCHCl₃で抽出し (3回)、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の33%から50%EtOAc) により精製すると、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸セブチルエステル (10.7 g、94%) が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 371, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26–7.37 (m, 5 H), 5.09 (s, 2 H), 4.84–5.01 (m, 1 H), 3.95–4.22 (m, 2 H), 2.98–3.16 (m, 2 H), 2.66 (t, J = 12.4 Hz, 2 H), 1.58–1.72 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 0.98–1.18 (m, 2 H).

[0282]

ステップB：ピペリジン-4-イルメチルカルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩の合成

4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-ビペリジン-1-カルボン酸セチルエステル(10.2g、29.3mmol)のEtOAc(100mL)溶液を氷浴上で冷却し、EtOAc(100mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物をヘキサン(30mL)に懸濁させ、混合物を室温で30分間攪拌した。沪過により固体を集め、ヘキサンで洗浄し、減圧下に乾燥すると、ビペリジン-4-イルメチルカルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩(7.24g、87%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 271, M (遊離型) + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (brs, 2 H), 7.20–7.50 (m, 6 H), 5.02 (s, 2 H), 3.15–3.28 (m, 2 H), 2.68–3.02 (m, 4 H), 1.56–1.82 (m, 3 H), 1.20–1.52 (m, 2 H).

【0283】

ステップC： [1-(4-ジメチルアミノ-キアゾリン-2-イル)-ビペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例3のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 420, $M + H^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.21–7.49 (m, 7 H), 6.95–7.04 (m, 1 H), 5.06–5.17 (m, 2 H), 4.83–4.98 (m, 3 H), 3.24 (s, 6 H), 3.00–3.16 (m, 2 H), 2.77–2.91 (m, 2 H), 1.58–1.97 (m, 3 H), 1.12–1.33 (m, 2 H).

【0284】

ステップD: 4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミ

ドの合成

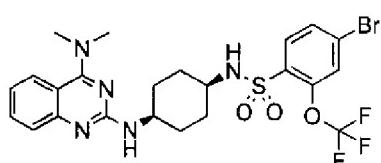
実施例3のステップDの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 588, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.44-7.59 (m, 4 H), 6.97-7.06 (m, 1 H), 4.94-5.04 (m, 1 H), 4.89 (d, J = 13.2 Hz, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.75-2.88 (m, 4 H), 1.64-1.82 (m, 3 H), 1.05-1.28 (m, 2 H).

【0285】

実施例9

【化156】



シス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ] -2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド

【0286】

ステップA：シス-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

シス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(25.0 g, 145 mmol)のベンゼン(125 mL)懸濁液に、アジ化リソ酸ジフェニルエステル(81.9 g, 298 mmol)およびトリエチルアミン(30.1 g, 297 mmol)を加えた。この反応混合物を還流下に2.5時間攪拌した(注：激しい発熱反応)。ベンジルアルコール(32.2 g, 298 mmol)を加え、混合物を還流下に24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をEtOAcおよびH₂Oに溶かした。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機層を1MのKHSO₄水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインドで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAc)により精製すると、シス-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸ベンジルエステル(52.0 g, 94%)が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 405, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.40 (m, 10 H), 5.07 (s, 4 H), 4.70-5.00 (m, 2 H), 3.52-3.80 (m, 2 H), 1.60-1.80 (m, 4 H), 1.45-1.60 (m, 4 H).

【0287】

ステップB：シス-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

シス-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸ベンジルエステル(91.7 g, 240 mmol)のMeOH(460 mL)溶液に、5%Pd/C(9.17 g)を加えた。反応混合物を室温で、水素雰囲気下に2.5日間攪拌し、セライトパッドで沪過し、濃縮すると、ジアミンが無色のオイルとして得られた。このジアミンのMeOH(550 mL)溶液に、(Boc)₂O(6.59 g, 30.2 mmol)のMeOH(80 mL)溶液を4時間かけて滴加した。反応混合物を室温で1.5日間攪拌し、濃縮した。H₂Oで溶かした後に、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、シス-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸t-ブチルエステル(7.78 g, 15%、粗製)が無色のオイルとして得られた。水層を濃縮し、残留物をMeOHに溶かし、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、回収されたジアミン(32.9 g)が無色のオイルとして得られた。回収されたジアミン(32.9 g, 288 mmol)のMeOH(660

mL) 溶液に、(Boc)₂O (6.29 g, 28.8 mmol) の MeOH (80 mL) 溶液を 5 時間かけて滴加した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、濃縮した。H₂O で溶かした後に、水層を CHCl₃ で抽出した(3回)。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、シス-(4-アミノシクロヘキシル)-カルバミン酸チーブチルエステル (8.16 g, 1.6%、粗製) が無色のオイルとして得られた。水層を濃縮し、残留物を MeOH に溶かし、MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、回収されたジアミン (23.1 g) が無色のオイルとして得られた。回収されたジアミン (23.1 g, 20.2 mmol) の MeOH (46.2 mL) の溶液に、(Boc)₂O (4.42 g, 20.3 mmol) の MeOH (56 mL) 溶液を 4 時間かけて滴加した。反応混合物を室温で 3.5 日間攪拌し、濃縮した。H₂O に溶かした後に、水層を CHCl₃ で抽出した(3回)。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、シス-(4-アミノシクロヘキシル)-カルバミン酸チーブチルエステル (5.01 g、出発原料に対して 10%) が無色のオイルとして得られた。水層を濃縮し、残留物を MeOH に溶かし、MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、回収されたジアミン (16.0 g) が無色のオイルとして得られた。回収されたジアミン (16.0 g, 14.0 mmol) の MeOH (320 mL) 溶液に、(Boc)₂O (3.06 g, 14.0 mmol) の MeOH (40 mL) 溶液を 4 時間かけて滴加した。反応混合物を室温で 13 時間攪拌し、濃縮した。H₂O に溶かした後に、水層を CHCl₃ で抽出した(3回)。合わせた有機層を、MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、シス-(4-アミノシクロヘキシル)-カルバミン酸チーブチルエステル (3.53 g、出発原料に対して 7%) が無色のオイルとして得られた。水層を濃縮し、残留物を MeOH に溶かし、MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、回収されたジアミン (11.1 g) が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 215, M+ ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.30-4.82 (m, 1 H), 3.50-3.80 (m, 1 H), 2.78-2.95 (m, 1 H), 1.44 (s, 9H), 1.20-1.80 (m, 8 H).

【0288】

ステップC：シス-N²-(4-アミノシクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン (3.00 g, 14.4 mmol) およびシス-(4-アミノシクロヘキシル)-カルバミン酸チーブチルエステル (3.72 g, 17.4 mmol) からなる2-プロパノール (10 mL) 中の混合物を還流下に 5.5 日間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、水層を CHCl₃ で抽出した(3回)。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (NH₃-シリカ、ヘキサン中の 20% EtOAc) により精製すると、溶剤を含むシス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-カルバミン酸チーブチルエステル (5.44 g) が無色のオイルとして得られた。前記の物質 (5.44 g) の EtOAc (10 mL) 溶液に、EtOAc (50 mL) 中の 4 M の塩化水素を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でアルカリ化し、沈殿物を沪過により集めると、シス-N²-(4-アミノシクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (2.26 g, 55%) が白色の固体として得られた。この水層を CHCl₃ で抽出した(3回)。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、シス-N²-(4-アミノシクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (687 mg, 17%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 285, M⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.83-4.06 (m, 1 H), 3.38-3.52 (m, 1 H), 3.20 (s, 6 H), 1.22-1.82 (m, 8 H).

【0289】

ステップD：シス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

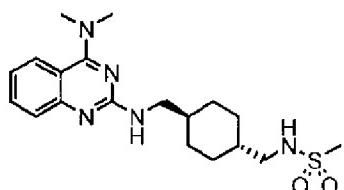
シス-N²-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン(680mg、2.38mmol)のCH₂Cl₂(7mL)懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(620μL、3.56mmol)を加えた。この混合物を氷浴上で冷却し、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル(849mg、2.50mmol)のCH₂Cl₂(3mL)溶液を滴加した。反応混合物を氷浴上で6.5時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層を、CHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAc)により精製すると、シス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(782mg、56%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 588, M⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.41-7.58 (m, 4 H), 7.04 (ddd, J = 8.3, 6.6, 1.6 Hz, 1 H), 4.00-4.12 (m, 1 H), 3.36-3.45 (m, 1 H), 3.31 (s, 6 H), 1.54-1.84 (m, 8 H).

【0290】

実施例10

【化157】



トランス-N-[4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]シクロヘキシリメチル]-メタンスルホンアミド

【0291】

ステップA：トランス-N-[4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]シクロヘキシリメチル]-メタンスルホンアミドの合成

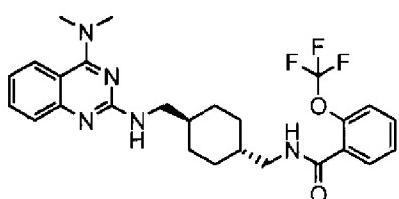
実施例1のステップHの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 392, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.38-7.53 (m, 2 H), 7.02 (ddd, J = 8.3, 6.6, 1.6 Hz, 1 H), 5.07 (brs, 1 H), 4.61 (brs, 1 H), 3.36 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.94 (s, 3 H), 2.91-3.01 (m, 2 H), 1.76-1.98 (m, 4 H), 1.37-1.64 (m, 2 H), 0.85-1.12 (m, 4 H).

【0292】

実施例11

【化158】



トランス-N-[4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチ

ル] - シクロヘキシルメチル} - 2 - トリフォルオロメトキシベンズアミド

【0293】

ステップA： トランス-N-{4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -シクロヘキシルメチル} -2 - トリフォルオロメトキシベンズアミドの合成

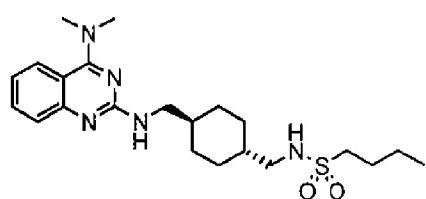
実施例1のステップGで得られたトランス-{4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -シクロヘキシルメチル} -カルバミン酸七ブチルエステル(800mg、1.93mmol)のEtOAc(10mL)懸濁液に、EtOAc(10mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で60分間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のCH₂Cl₂(10mL)懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(706μL、4.05mmol)を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、塩化2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル(455mg、2.03mmol)のCH₂Cl₂(4mL)溶液を5°C以下で加えた。この反応混合物を4°Cで90分間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAc)により精製すると、トランス-N-{4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -シクロヘキシルメチル} -2 - トリフォルオロメトキシベンズアミド(772mg、80%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 502, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, J = 7.4, 1.6, Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.55 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.8, Hz, 1H), 6.96-7.08 (m, 1H), 6.55 (brs, 1H), 4.97 (brs, 1H), 3.28-3.43 (m, 4H), 3.26 (s, 6H), 1.76-2.10 (m, 4H), 1.44-1.72 (m, 2H), 0.90-1.21 (m, 4H).

【0294】

実施例12

【化159】



トランス-ブタン-1-スルホン酸 {4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -シクロヘキシルメチル} -アミド

【0295】

ステップA： トランス-ブタン-1-スルホン酸 {4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -シクロヘキシルメチル} -アミドの合成

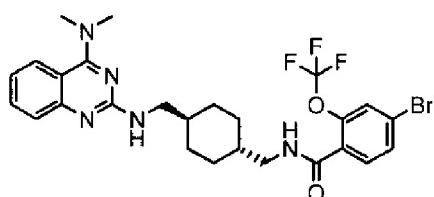
実施例1のステップHの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 434, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35-7.54 (m, 2H), 6.97-7.07 (m, 1H), 4.41 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 6H), 2.89-3.05 (m, 4H), 1.71-1.97 (m, 6H), 1.37-1.65 (m, 4H), 0.82-1.12 (m, 7H).

【0296】

実施例13

【化160】



トランス-4-ブロモ-N-{4-[[(4-ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イルアミノ]メチル]-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンズアミド

【0297】

ステップA：4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒドの合成

4-ブロモ-1-ヨード-2-トリフルオロメトキシベンゼン(1.00 g、2.7 mmol)のTHF(15 mL)溶液を-78°Cに冷却し、ヘキサン中の2.66 MのBuLi(2.05 mL、5.44 mmol)を滴加した。反応混合物を-78°Cで1.5時間攪拌し、N-ホルミルモルホリン(0.57 mL、5.63 mmol)を加えた。反応混合物を-78°Cで15分間、さらに室温で80分間攪拌した。反応を、0.25 Mの酢酸水溶液(10 mL)で停止させ、生じた混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の2%から5%EtOAc)により精製すると、4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド(560 mg、77%)が淡褐色の固体として得られた。

CI MS m/e 269, M + H⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.33 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.50-7.67 (m, 2 H).

【0298】

ステップB：4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-安息香酸の合成

1,4-ジオキサン(27 mL)およびH₂O(9 mL)中の4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド(550 mg、2.04 mmol)の溶液を4°Cに冷却した。この溶液に、アミド硫酸(296 mg、3.05 mmol)およびリン酸二水素ナトリウム二水和物(1.4 g、8.98 mmol)を加えた。この混合物を4°Cで15分間攪拌した。この反応混合物に、亜塩素酸ナトリウム(238 mg、2.63 mmol)のH₂O(1.5 mL)溶液を加え、4°Cで15分間攪拌した。この反応混合物に、Na₂CO₃(304 mg、2.41 mmol)を加え、4°Cで15分間攪拌した。この混合物を濃HCl(pH=1)で酸性化し、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHCl₃中の1%MeOH)により精製すると、4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-安息香酸(471 mg、81%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 284, M⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.53-7.62 (m, 2 H).

【0299】

ステップC：トランス-4-ブロモ-N-{4-[[(4-ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イルアミノ]メチル]-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンズアミドの合成

4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-安息香酸(454 mg、1.59 mmol)のCH₂C₁₂(6 mL)溶液に、DMF(1.5 μL、0.02 mmol)およびSO₂C₁₂(158 μL、2.17 mmol)を加えた。この混合物を還流下に1時間攪拌し、濃縮すると、酸塩化物が淡黄色のオイルとして得られた。実施例1のステップGで得られたトランス-{4-[[(4-ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イルアミノ]メチル]-シクロヘキシルメチル}-カルバミン酸七-ブチルエステル(624 mg、1.51 mmol)のEtOAc(10 mL)懸濁液に、EtOAc(8 mL)中の4 Mの塩化水素

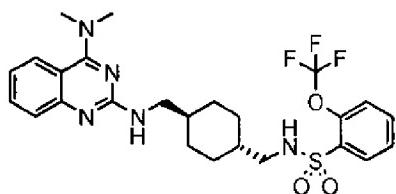
を加えた。この混合物を室温で40分間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のCH₂Cl₂(6mL)懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(552μL、3.17mmol)を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、酸塩化物のCH₂Cl₂(6mL)溶液を5°C以下で加えた。この反応混合物を4°Cで2.5時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAc)により精製すると、トランス-4-ブロモ-N-{4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル}-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンズアミド(309mg、35%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 580, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.39-7.67 (m, 4 H), 7.02 (ddd, J = 8.2, 6.4, 1.9 Hz, 1 H), 6.53 (brs, 1 H), 4.99 (brs, 1 H), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.32 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 1.76-2.02 (m, 4 H), 1.48-1.67 (m, 2 H), 0.94-1.16 (m, 4 H).

【0300】

実施例14

【化161】



トランス-N-{4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル}-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0301】

ステップA： トランス-N-{4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル}-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

実施例1のステップGで得られたトランス-{4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル}-シクロヘキシルメチル}-カルバミン酸t-ブチルエステル(500mg、1.21mmol)のEtOAc(8mL)懸濁液に、EtOAc(7mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で40分間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のCH₂Cl₂(7mL)懸濁液に、ビリジン(215μL、2.66mmol)を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、塩化2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル(331mg、1.27mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液を5°C以下で加えた。この反応混合物を4°Cで2時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン中の20%EtOAc)により精製すると、トランス-N-{4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル}-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(231mg、36%)が淡黄色の固体として得られた。

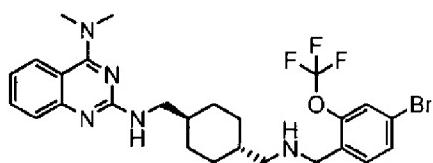
ESI MS m/e 538, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.57-7.66 (m, 1 H), 7.36-7.52 (m, 4 H), 7.02 (ddd, J = 8.3, 6.5, 1.7 Hz, 1 H), 4.94 (brs, 1 H), 4.66 (brs, 1 H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.78 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.68-2.01 (m, 4 H), 1.29-1.

60 (m, 2 H), 0.79-1.07 (m, 4 H).

【0302】

実施例15

【化162】



トランス-N²-(4-[[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン

【0303】

ステップA：トランス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

トランス-{4-[[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-カルバミン酸ヒーブチルエステル(20, 1 g, 4.8, 6 mmol)のEtOAc(200 mL)懸濁液に、EtOAc(200 mL)中の4 Mの塩化水素を加えた。混合物を室温で90分間攪拌し、濃縮すると、固体が得られた。この固体を、飽和NaHCO₃水溶液(pH=9)でアルカリ化し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NHシリカゲル、CHCl₃中の33%MeOH)により精製すると、トランス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(14, 7 g, 97%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 314, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.42-7.52 (m, 2 H), 7.01 (ddd, J = 8.2, 6.2, 0.9 Hz, 1 H), 4.95 (brs, 1 H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.52 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.75-1.96 (m, 5 H), 1.48-1.66 (m, 1 H), 0.82-1.40 (m, 6 H).

【0304】

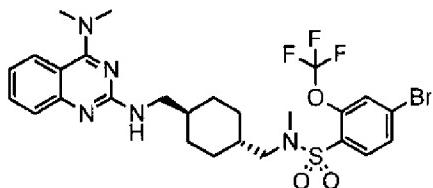
ステップB：トランス-N²-(4-[[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

トランス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(500 mg, 1.59 mmol)のCH₂Cl₂(5 mL)溶液に、実施例13のステップAで得られた4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアルデヒド(428 mg, 1.59 mmol)、酢酸(95 mg, 1.59 mmol)およびNaBH(OAc)₃(505 mg, 2.38 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層を、CHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン中の50% EtOAc)により精製すると、トランス-N²-(4-[[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(783 mg, 89%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 566, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.34-7.52 (m, 5 H), 7.01 (ddd, J = 8.3, 6.2, 2.0 Hz, 1 H), 5.00 (brs, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.43 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.76-1.95 (m, 4 H), 1.34-1.65 (m, 2 H), 0.83-1.12 (m, 4 H).

【0305】

实施例16
【化163】



トランス-4-ブロモ-N-[4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-N-メチル-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド

【0306】

ステップA：トランス-4-ブロモ-N-(4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリ-2-イルアミノ]-メチル)-シクロヘキシルメチル)-N-メチル-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

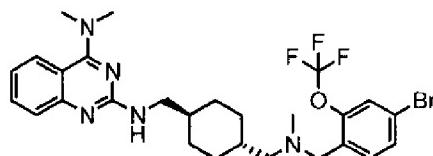
実施例1のステップHで得られたトランス-4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イルアミノ]メチル]シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(380mg、0.61mmol)のDMF(2mL)溶液に、オイル中の60%水素化ナトリウム(24.6mg、0.61mmol)を加えた。この反応混合物を室温で80分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、ヨードメタン(38.3μL、0.61mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の25%EtOAc、さらにシリカゲル、CHCl₃中の5%MeOH)により精製すると、トランス-4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イルアミノ]メチル]シクロヘキシルメチル]-N-メチル-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(268mg、69%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 630, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.41-7.57 (m, 4 H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 6.3, 1.8 Hz, 1 H), 3.37 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.97 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.73-1.97 (m, 4H), 1.46-1.66 (m, 2H), 0.83-1.12 (m, 4H).

【0307】

实施例 17

【化164】



トランス-N²-(4-〔〔(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジル)-メチルアミノ〕-メチル)-シクロヘキシリメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン

[0308]

ステップA：トランス-N²-(4-{[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-メチル-アミノ]-メチル}-シクロヘキシルメチル)-N⁴, N⁴-ジ-

メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

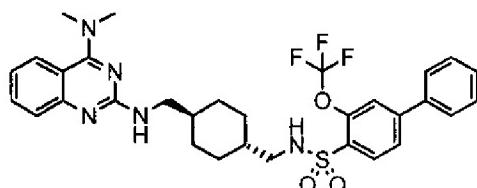
実施例15のステップBで得られたトランス-N²-(4-[4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ]-メチル)-シクロヘキシリメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(290mg、0.52mmol)のCH₂C₁₂(3mL)溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液(42mg、0.52mmol)、酢酸(31mg、0.52mmol)およびNaBH(OAc)₃(165mg、0.78mmol)を加えた。この反応混合物を室温で19時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、涙過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の25%EtOAc)により精製すると、トランス-N²-(4-{[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジル)-メチルアミノ]-メチル}-シクロヘキシリメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(153mg、51%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 580, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.34–7.53 (m, 5 H), 7.02 (ddd, J = 8.3, 6.2, 2.0 Hz, 1 H), 3.44 (s, 2 H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.14 (s, 3H), 2.11–2.18 (m, 2 H), 1.81–1.96 (m, 4H), 1.36–1.66 (m, 2 H), 0.73–1.13 (m, 4 H).

[0309]

实施例 1-8

【化165】



トランス-3-トリフルオロメトキシビフェニル-4-スルホン酸{4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-アミド

[0310]

ステップA：トランス-3-トリフルオロメトキシビフェニル-4-スルホン酸(4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -シクロヘキシリメチル)-アミドの合成

実施例1のステップHで得られたトランス-4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イルアミノ]メチル]-シクロヘキシリメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(1.22mg、0.198mmol)のトルエン(2.7mL)溶液に、MeOH(0.9mL)、2MのK₂CO₃水溶液(0.9mL)、フェニルボロン酸(29.0mg、0.237mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(23.0mg、0.02mmol)を加えた。この反応混合物を130°Cで10時間攪拌した。この混合物を水中に注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の25%EtOAc、さらにシリカゲル、CHCl₃中の9%MeOH)により精製すると、トランス-3-トリフルオロメトキシビフェニル-4-スルホン酸{4-[(4-ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イルアミノ]メチル}-シクロヘキシリメチル}-アミド(7.7mg、0.125mmol)が白色の固体として得られた。

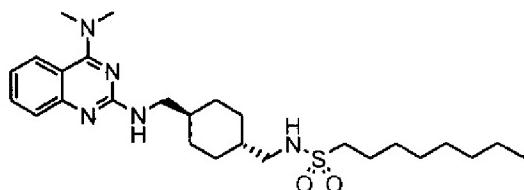
ESI MS m/e 614, M + H⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.38-7.67 (m, 9 H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 6.2, 2.2 Hz, 1 H).

H), 5.11 (brs, 1 H), 4.71 (brs, 1 H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.73-2.90 (m, 2 H), 1.67-2.03 (m, 4 H), 1.30-1.64 (m, 2 H), 0.75-1.16 (m, 4 H).

〔0311〕

实施例19

【化166】



トランス-オクタン-1-スルホン酸 {4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-アミド

【0312】

ステップA：トランス-オクタン-1-スルホン酸{4-[（4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ）-メチル]-シクロヘキシリメチル}-アミドの合成

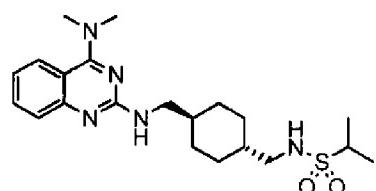
実施例1のステップHの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 490, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.38–7.54 (m, 2 H), 7.02 (ddd, J = 8.3, 6.6, 1.7 Hz, 1 H), 5.01 (brs, 1 H), 4.45 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.36 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.86–3.04 (m, 4 H), 1.70–1.96 (m, 6 H), 1.12–1.65 (m, 11 H), 0.76–1.11 (m, 8 H).

[0313]

实施例20

【化167】



トランス-プロパン-2-スルホン酸{4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-アミド

〔0314〕

ステップA：トランス-プロパン-2-スルホン酸{4-[（4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ）-メチル]-シクロヘキシリメチル}-アミドの合成

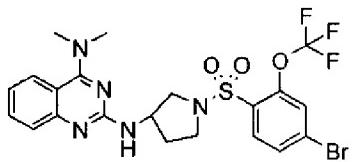
実施例15のステップAで得られたトランス-N₂- (4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (227 mg, 0.72 mmol) のCH₂C₁₂ (4 mL) 懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (263 μL, 1.51 mmol) を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、塩化2-プロパンスルホニル (108 mg, 0.76 mmol) のCH₂C₁₂ (1 mL) 溶液を5°C以下で加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (NH₃-シリカゲル、ヘキサン中の6.6%EtOAc) により精製すると、トランス-プロパン-2-スルホン酸 {4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-アミド (135 mg, 45%) が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 420, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.39-7.52 (m, 2 H), 7.02 (ddd, J = 8.3, 6.5, 1.7 Hz, 1 H), 5.02 (brs, 1 H), 4.22 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.36 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 3.09-3.21 (m, 1 H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.75-1.97 (m, 4 H), 1.39-1.64 (m, 2 H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.85-1.12 (m, 4 H).

【0315】

実施例21

【化168】



N² - [1 - (4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) - ピロリジン-3-イル] - N⁴ - ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン

【0316】

ステップA: 1 - (4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) - ピロリジン-3-イルアミン塩酸塩の合成

ピロリジン-3-イルカルバミン酸セチルエステル (1.00 g, 5.37 mmol) のCH₂C₁₂ (10 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.96 mL, 5.92 mmol) を加えた。この混合物を0°Cに冷却し、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル (2.01 g, 5.92 mmol) のCH₂C₁₂ (10 mL) 溶液を10°C以下で加えた。この反応混合物を4°Cで15分間攪拌し、CHC₁₃ および飽和NaHCO₃ 水溶液に溶かした。2つの相を分離し、水層をCHC₁₃ で抽出した(2回)。合わせた有機層をMgSO₄ 上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、減圧下に乾燥させると、淡褐色の固体が得られた。この固体のCHC₁₃ (50 mL) 溶液に、EtOAc (50 mL) 中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、汎過し、EtOAcで洗浄し、減圧下に乾燥させると、1 - (4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) - ピロリジン-3-イルアミン塩酸塩 (1.83 g, 80%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 388, M⁺ (遊離型); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (brs, 3 H), 7.82-7.94 (m, 3 H), 3.76-3.84 (m, 1 H), 3.42-3.58 (m, 2 H), 3.23-3.40 (m, 2 H), 2.10-2.23 (m, 1 H), 1.88-2.02 (m, 1 H).

【0317】

ステップB: N² - [1 - (4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) - ピロリジン-3-イル] - N⁴ - ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

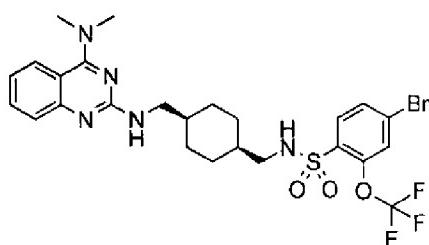
実施例3のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 560, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.89 (m, 2 H), 7.40-7.75 (m, 4 H), 7.08 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.5 Hz, 1 H), 4.83 (brs, 1 H), 4.53-4.64 (m, 1 H), 3.75 (dd, J = 10.3, 5.8 Hz, 1 H), 3.48-3.64 (m, 2 H), 3.44 (dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.27 (s, 6 H), 2.21-2.36 (m, 1 H), 1.86-2.00 (m, 1 H).

【0318】

実施例22

【化169】



シス-4-ブロモ-N-{4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0319】

ステップA：シス-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

0°Cに冷却したMeOH(220 mL)に、塩化チオニル(5.2 mL)を10°C以下で2.5時間かけて加え、この溶液を0°Cで1時間攪拌した。この反応混合物に、シス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(30.0 g, 174 mmol)を加え、この混合物を室温で14時間攪拌し、濃縮した。残留物をCHCl₃に溶かし、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮した。水素化アルミニウムリチウム(13.2 g, 348 mmol)のTHF(400 mL)懸濁液を-20°Cに冷却した。残留物のTHF(200 mL)溶液を滴加し、この混合物を室温で3時間攪拌した。反応をNa₂SO₄·10H₂Oで停止させ、セライトパッドで沪過し、濃縮した。残留物のトルエン(500 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(37.2 g, 142 mmol)を加えた。4°Cに冷却したこの混合物にフタルイミド(20.9 g, 142 mmol)およびトルエン中の40%アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)(61.7 mL, 136 mmol)を25分かけて加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、H₂Oに注いだ。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮した。沈殿物をEt₂Oに懸濁させ、沪過し、MeOHおよびEt₂Oで洗浄し、減圧下に乾燥させると、白色の固体(16.5 g)が得られた。この固体(16.5 g, 41.0 mmol)のEtOH(735 mL)懸濁液に、ヒドラジン水和物(20.5 g, 410 mmol)を加えた。混合物を還流下に2.5時間攪拌し、冷却し、濃縮した。沈殿物を10%水酸化ナトリウム水溶液(120 mL)および1,4-ジオキサン(160 mL)に溶かした。氷浴上で冷却したこの混合物に、(Boc)₂O(30.4 g, 139 mmol)を加え、この混合物を室温で2.5時間攪拌し、H₂Oに注いだ。水層をCHCl₃で抽出した(10回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮した。沈殿物をヘキサンに懸濁させ、沪過し、ヘキサンで洗浄し、減圧下に乾燥させると、シス-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(5.10 g, 9%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 365, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.49-4.59 (m, 2 H), 3.05 (t, J = 6.6 Hz, 4 H), 1.29-1.69 (m, 28 H).

【0320】

ステップC：シス-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

シス-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(2.55 g, 7.45 mmol)のCH₂Cl₂(40 mL)溶液に、EtOAc(4 mL)中の4 Mの塩化水素を加えた。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、濃縮した。残留物を1,4-ジオキサン(20 mL)および10%水酸化ナトリウム水溶液(40 mL)に溶かし、生じた溶液を氷浴上で冷却した。(Boc)

c) CO_2 (829 mg, 3.80 mmol) を滴加し、混合物を室温で3時間攪拌した。水層を CHCl_3 で抽出した(3回)。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、 CHCl_3 中の 9% MeOH)により精製すると、シス-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-カルバミン酸 t -ブチルエステル(255 mg, 1.4%)が淡黄色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 243, $M + H^+$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (brs, 1 H), 3.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 2.60 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 1.28-1.70 (m, 19 H).

【0321】

ステップD: シス-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸 t -ブチルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 414, $M + H^+$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.42-7.52 (m, 2 H), 7.02 (ddd, $J = 8.3, 6.3, 1.9$ Hz, 1 H), 4.52 (brs, 1 H), 3.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 3.08 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 1.34-1.86 (m, 19 H).

【0322】

ステップE: シス-4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミドの合成

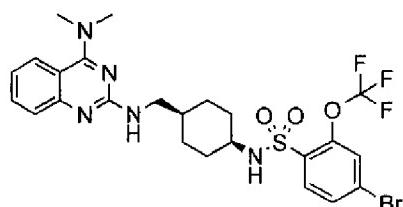
実施例1のステップHの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 616, $M + H^+$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.41-7.58 (m, 4 H), 7.03 (ddd, $J = 8.2, 6.6, 1.5$ Hz, 1 H), 3.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 2.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.32-1.86 (m, 10 H).

【0323】

実施例2 3

【化170】



シス-4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド

【0324】

ステップA: シス-(4-ヒドロキシメチル-シクロヘキシル)-カルバミン酸 t -ブチルエ斯特ルの合成

シス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(244 g, 1.70 mol)の MeOH (2.45 L)懸濁液を-8°Cに冷却した。塩化チオニル(45.0 mL, 61.7 mmol)を滴加した。生じた溶液を室温で4.5時間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体の CHCl_3 (3.00 L)懸濁液に、トリエチルアミン(261 mL, 1.87 mol)および $(\text{Boc})_2\text{O}$ (409 g, 1.87 mol)を連続して加えた。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、水に注いだ。水層を CHCl_3 で抽出した(3回)。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、 CHCl_3 のみから、 CHCl_3 中の 10% MeOH)により精製すると、無色のオイル(531 g)が得られた。-4°Cに冷却した水素化アルミニ

ウムリチウム (78.3 g, 2.06 mmol) のEt₂O (7.9 L) 懸濁液に、このオイル (530.9 g) のEt₂O (5.3 L) 溶液を0°Cで加えた。生じた懸濁液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を氷浴上で冷却し、冷水で停止させ、セライトパッドで涙過した。涙液をMgSO₄上で乾燥させ、涙過し、濃縮した。沈殿物をヘキサン (300 mL) に懸濁させ、涙過し、ヘキサンで洗浄し、減圧下に乾燥させると、シスー(4-ヒドロキシメチルーシクロヘキシリ)カルバミン酸t-ブチルエステル (301 g, 77%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 252, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.30-4.82 (m, 1 H), 3.75 (br s, 1 H), 3.51 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 1.52-1.77 (m, 7 H), 1.45 (s, 9 H), 1.16-1.36 (m, 2 H).

【0325】

ステップB：シスー[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシリ]カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

シスー(4-ヒドロキシメチルーシクロヘキシリ)カルバミン酸t-ブチルエステル (17.7 g, 77.2 mmol) のTHF (245 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (20.2 g, 77.0 mmol) およびフタルイミド (11.4 g, 77.5 mmol) を連続して加えた。生じた懸濁液を氷浴上で冷却し、トルエン中の40%アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) を1時間かけて加えた。この反応混合物を室温で2.5日間攪拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中33%EtOAc) により精製すると、白色の固体が得られる。この固体 (27.5 g) のEtOH (275 mL) 懸濁液に、ヒドラジン水和物 (5.76 g, 115 mmol) を加えた。この混合物を還流下に2.25時間攪拌し、冷却し、濃縮した。沈殿物を10%水酸化ナトリウム水溶液 (350 mL) に溶かした。水層をCHCl₃で抽出した (3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、涙過し、濃縮した。その残留物のCHCl₃ (275 mL) 溶液に、トリエチルアミン (8.54 g, 84.4 mmol) を加えた。生じた溶液を、0°Cで冷却し、ZnCl₂ (14.4 g, 84.4 mmol) を5°C以下で加えた。この反応混合物を室温で1.6時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注いだ。水層をCHCl₃で抽出した (3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、涙過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CHCl₃中の2%MeOH) により精製すると、シスー[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシリ]カルバミン酸t-ブチルエステル (25.3 g, 91%) が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 385, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.38 (m, 5 H), 5.09 (s, 2 H), 4.76-4.92 (m, 1 H), 4.42-4.76 (m, 1 H), 3.72 (brs, 1 H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.48-1.75 (m, 7 H), 1.44 (s, 9 H), 1.13-1.31 (m, 2 H).

【0326】

ステップC：シスー{4-[4-(ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ}カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

シスー[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシリ]カルバミン酸t-ブチルエステル (4.00 g, 11.0 mmol) および5%Pd/C (400 mg) からなるMeOH (40 mL) 中の混合物を水素雰囲気下に、室温で8.5時間、さらに50°Cで1.2時間攪拌し、セライトパッドで涙過し、濃縮した。沈殿物をヘキサン中に懸濁させ、この懸濁液を室温で30分間攪拌した。涙過により固体を集め、ヘキサンで洗浄し、乾燥させた (3.03 g)。実施例1のステップBで得られた (2-クロロ-4-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン (1.00 g, 4.82 mmol) および前記の固体 (1.65 g, 7.23 mmol) からなる2-プロパノール (10 mL) 中の混合物を還流下に5日間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した (3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、涙過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、ヘキサン中の20%EtOAc) により精製すると、シスー{4-[4-(ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メ

チル] -シクロヘキシリル} -カルバミン酸七-ブチルエステル (6.29 mg、4.3%) が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 400, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.42-7.56 (m, 2 H), 6.98-7.06 (m, 1 H), 4.64-4.75 (m, 1 H), 3.67-3.82 (m, 1 H), 3.29-3.44 (m, 2 H), 3.28 (s, 6 H), 1.50-1.78 (m, 7 H), 1.45 (s, 9 H), 1.21-1.42 (m, 2 H).

【0327】

ステップD: シス-4-ブロモ-N-[4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ]-メチル]-シクロヘキシリル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

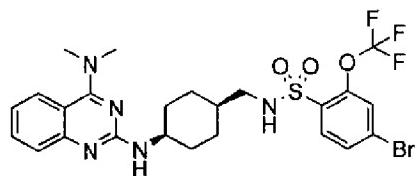
実施例1のステップHの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 602, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.42-7.56 (m, 4 H), 7.04 (ddd, J = 8.3, 6.6, 1.6 Hz, 1 H), 3.44-3.50 (m, 1 H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.28 (s, 6 H), 1.22-1.78 (m, 9 H).

【0328】

実施例24

【化171】



シス-4-ブロモ-N-[4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ]-シクロヘキシリルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0329】

ステップA: シス-(4-アミノ-シクロヘキシリルメチル)-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例23のステップCで得られたシス-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリル]-カルバミン酸七-ブチルエステル (12.9 g、35.6 mmol) のEtOAc (129 mL) 溶液に、EtOAc (129 mL) 中の4 Mの塩化水素を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌し、沪過し、EtOAcで洗浄し、減圧下に乾燥させた。固体を、飽和NaHCO₃水溶液に溶かした。水層をCHCl₃で抽出し(5回)、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、減圧下に乾燥させると、シス-(4-アミノ-シクロヘキシリルメチル)-カルバミン酸ベンジルエステル (8.88 g、95%) が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 263, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 5 H), 5.12 (brs, 3 H), 2.96-3.32 (m, 3 H), 1.36-1.98 (m, 9 H).

【0330】

ステップB: シス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリルメチル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 434, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.26-7.52 (m, 7 H), 7.01 (ddd, J = 8.2, 6.5, 1.7 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.93-5.06 (m, 1 H), 4.82-4.93 (m, 1 H), 4.18-4.28 (m, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 3.11 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.80-1.93 (m, 2 H), 1.52-1.73 (m, 5 H), 1.23-1.40 (m, 2 H).

【0331】

ステップC：シス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

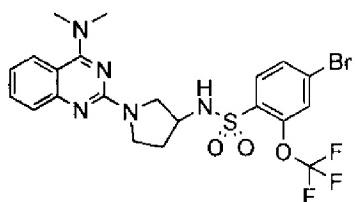
実施例3のステップDの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 602, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.38-7.59 (m, 4 H), 7.02 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 4.75-5.24 (m, 1 H), 4.16-4.27 (m, 1 H), 3.27 (s, 6 H), 2.86 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.78-1.91 (m, 2 H), 1.51-1.70 (m, 5 H), 1.21-1.38 (m, 2 H).

【0332】

実施例25

【化172】



4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0333】

ステップA：[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸セブチルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 358, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.45-7.54 (m, 2 H), 6.98-7.05 (m, 1 H), 4.67-4.80 (m, 1 H), 4.25-4.40 (m, 1 H), 3.85-3.94 (m, 1 H), 3.68-3.79 (m, 2 H), 3.52-3.62 (m, 1 H), 3.27 (s, 6 H), 2.16-2.28 (m, 1 H), 1.86-2.01 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H).

【0334】

ステップB：4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

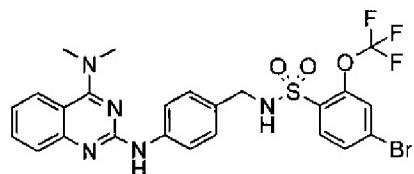
実施例1のステップHの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 560, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.44-7.58 (m, 4 H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 5.7, 2.6 Hz, 1 H), 4.76-5.04 (m, 1 H), 3.96-4.11 (m, 1 H), 3.70-3.82 (m, 2 H), 3.58-3.68 (m, 1 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 2.11-2.24 (m, 1 H), 1.86-1.99 (m, 1 H).

【0335】

実施例26

【化173】



4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-ベンジル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0336】

ステップA：(4-アミノ-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

4-アミノメチルフェニルアミン(1.00g、8.19mmol)のCHCl₃(10mL)溶液に、トリエチルアミン(870mg、8.60mmol)を加えた。氷浴上で冷却した後に、(Boc)₂O(1.88g、8.61mmol)を滴加した。この反応混合物を室温で55分間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注いだ。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHCl₃中の9%MeOH)により精製すると、(4-アミノ-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステル(1.79g、99%)が黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 245, M + Na⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.76 (brs, 1 H), 4.18 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.65 (brs, 2 H), 1.45 (s, 9 H).

【0337】

ステップB：4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-ベンジル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

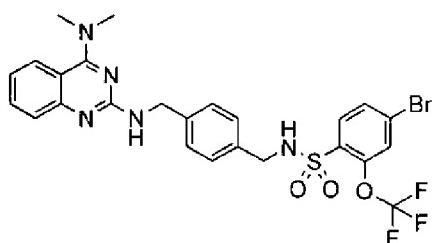
実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(1.00g、4.82mmol)および(4-アミノ-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステル(1.28g、5.76mmol)からなる2-ブロパノール(10mL)中の混合物を還流下に3時間攪拌し、冷却し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の20%EtOAc)により精製すると、淡黄色の固体(2.32g)が得られた。この固体(750mg、1.91mmol)のEtOAc(7mL)溶液に、EtOAc(7mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体のCH₂Cl₂(5mL)懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(730μL、4.19mmol)を加えた。この混合物を氷浴上で冷却し、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル(777mg、2.29mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液を滴加した。反応混合物を、氷浴上で9時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注いだ。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の20%EtOAc)により精製すると、4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-ベンジル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(519mg、56%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 618, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (t, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.48-7.61 (m, 4 H), 6.98-7.20 (m, 4 H), 4.96 (brs, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.34 (s, 6 H).

【0338】

実施例27

【化174】



4-ブロモ-N-{4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ベンジル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0339】

ステップA：(4-アミノメチル-ベンジル)-カルバミン酸七-ブチルエステルの合成

4-アミノメチル-ベンジルアミン(15.0g、11.0mmol)のCHCl₃(8.5mL)溶液に、(Boc)₂O(3.03g、13.9mmol)のCHCl₃(4.5mL)溶液を3.5時間かけて滴加した。この反応混合物を室温で13時間攪拌し、濃縮した。H₂Oに溶かした後に、水層をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をH₂Oで洗浄し(3回)、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、(4-アミノメチル-ベンジル)-カルバミン酸七-ブチルエステル(3.20g、12%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 237, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.30 (m, 4 H), 4.86-5.02 (m, 1 H), 4.29 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

【0340】

ステップB：{4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ベンジル}-カルバミン酸七-ブチルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 408, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.05-7.10 (m, 1 H), 5.35-5.45 (m, 1 H), 4.90-5.04 (m, 1 H), 4.72 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 1.49 (s, 9 H).

【0341】

ステップC：4-ブロモ-N-{4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ベンジル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

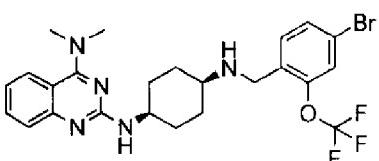
実施例1のステップHの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 610, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.44-7.54 (m, 4 H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.06 (dd d, J = 8.3, 6.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 3.26 (s, 6 H).

【0342】

実施例28

【化175】



シス-N²-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン

【0343】

ステップA：シス-N²-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

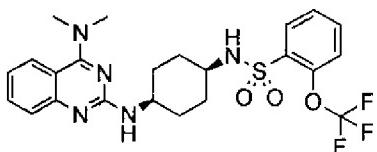
実施例15のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 560, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.36-7.51 (m, 5 H), 7.01 (ddd, J = 8.3, 6.4, 1.9 Hz, 1 H), 4.95-5.18 (m, 1 H), 4.08-4.22 (m, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.55-2.70 (m, 1 H), 1.65-1.90 (m, 6 H), 1.29-1.65 (m, 2 H).

【0344】

実施例29

【化176】



シス-N- [4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド

【0345】

ステップA：シス-N- [4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミドの合成

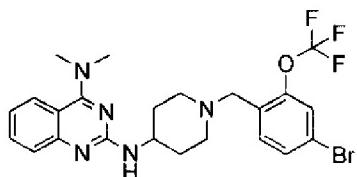
実施例20のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 532, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.36-7.66 (m, 5 H), 7.03 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.5 Hz, 1 H), 4.72-5.07 (m, 2 H), 3.95-4.10 (m, 1 H), 3.32-3.48 (m, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 1.37-2.17 (m, 8 H).

【0346】

実施例30

【化177】



N²-[1-(4-ブロモ-2-フロロフェニルエキソ-2-(4-ブロモビフェニル-4-イル)エチル)-1,2-ジヒドロ-4H-1,2-ジазペジン-4-イル]-N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン

【0347】

ステップA：N²- (1-ベンジル-4-ペリジン-4-イル)-N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 362, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.20-7.52 (m, 7 H), 6.97-7.05 (m, 1 H), 4.74-4.90 (m, 1 H), 3.90-4.05 (m, 1 H),

3.53 (s, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.78-2.90 (m, 2 H), 2.02-2.24 (m, 4 H), 1.48-1.62 (m, 2 H).

【0348】

ステップB： N⁴, N⁴-ジメチル-N²-ピペリジン-4-イル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

N²-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N⁴, N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン (1.80 g, 4.98 mmol) のMeOH (18 mL) 溶液に、20%Pd(OH)₂ (360 mg) を加えた。この混合物を50°Cで、水素雰囲気下に3日間攪拌し、セライトパッドで沪過し、濃縮すると、N⁴, N⁴-ジメチル-N²-ピペリジン-4-イル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (1.33 g, 99%) が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 272, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.43-7.62 (m, 2 H), 7.15 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.12-4.29 (m, 1 H), 3.29-3.47 (m, 2 H), 3.37 (s, 6 H), 2.96-3.12 (m, 2 H), 2.20-2.34 (m, 2 H), 1.79-1.97 (m, 2 H).

【0349】

ステップC： N²-[1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-N⁴, N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

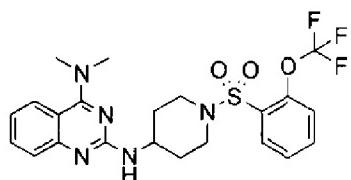
実施例15のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 546, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.34-7.54 (m, 5 H), 7.01 (ddd, J = 8.3, 6.6, 1.6 Hz, 1 H), 4.76-4.95 (m, 1 H), 3.87-4.06 (m, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.71-2.86 (m, 2 H), 2.17-2.33 (m, 2 H), 1.97-2.12 (m, 2 H), 1.44-1.61 (m, 2 H).

【0350】

実施例31

【化178】



N⁴, N⁴-ジメチル-N²-[1-(2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-キナゾリン-2, 4-ジアミン

【0351】

ステップA： N⁴, N⁴-ジメチル-N²-[1-(2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

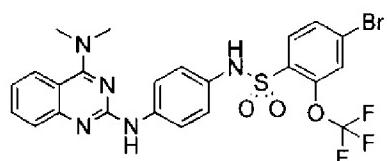
実施例20のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 518, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1 H), 7.34-7.67 (m, 5 H), 7.04 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.5 Hz, 1 H), 4.81 (brs, 1 H), 3.95-4.12 (m, 1 H), 3.78 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.85-3.05 (m, 2 H), 2.05-2.28 (m, 2 H), 1.50-1.71 (m, 2 H).

【0352】

実施例32

[4179]



4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド

【0353】

ステップA： [4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-フェニル]-カルバミン酸セブチルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 402, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (brs, 1 H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.50–7.66 (m, 4 H), 7.23–7.38 (m, 3 H), 6.57–6.64 (m, 1 H), 3.48 (s, 6 H), 1.53 (s, 9 H).

〔0354〕

ステップB: 4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミドの合成

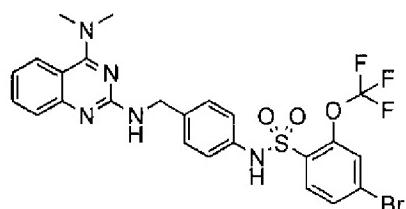
EtoAc (4 mL) および CH₂Cl₂ (4 mL) 中の [4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-フェニル]-カルバミン酸七ブチルエステル (380 mg, 1.00 mmol) の懸濁液に、EtoAc (4 mL) 中の 4 M の塩化水素を加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌し、濃縮すると、白色の固体が得られた。固体を、飽和 NaHCO₃ 水溶液でアルカリ化し、汎過し、H₂O およびヘキサンで洗浄し、減圧下に 50°C で乾燥させた。塩化 4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル (680 mg, 2.00 mmol) の CH₂Cl₂ (30 mL) 溶液に、PVP (8 mL) を加えた。生じた懸濁液に、前記の固体の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で 10.5 時間攪拌し、汎過した。汎液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー (NH₃-シリカゲル、EtoAc) により精製すると、固体が得られた。この固体を Et₂O で洗浄し、50°C で減圧下に乾燥させると、4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド (202 mg, 35%) が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 582, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.51–7.58 (m, 3 H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.07–7.24 (m, 1 H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 3.32 (s, 6 H).

【0355】

实施例33

〔4k180〕



4-ブロモ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メ

チル] -フェニル} -2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0356】

ステップA： [4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル) -フェニル] -カルバミン酸ベンジルエステルの合成

4-アミノメチルフェニルアミン (3.00 g、24.6 mmol) のCHCl₃ (30 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.61 g、25.8 mmol) を加えた。氷浴上で冷却した後に、(Boc)₂O (5.63 g、25.8 mmol) を滴加した。この反応混合物を室温で55分間攪拌し、飽和NaHCO₃ 水溶液に注いだ。水層をCHCl₃ で抽出し (3回)、合わせた有機層をMgSO₄ 上で乾燥させ、汎過し、濃縮すると、淡黄色のオイルが得られた。このオイルのCHCl₃ (30 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (3.33 g、25.8 mmol) を加えた。生じた溶液を4°Cに冷却し、ZnCl₂ (4.40 g、25.8 mmol) を10°C以下で5分間かけて加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、飽和NaHCO₃ 水溶液に注いだ。水層をCHCl₃ で抽出した (3回)。合わせた有機層をMgSO₄ 上で乾燥させ、汎過し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CHCl₃ 中の2%MeOH) により精製すると、[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル) -フェニル] -カルバミン酸ベンジルエステル (2.64 g、30%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 379, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11-7.44 (m, 9 H), 6.76 (br s, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.81 (brs, 1 H), 4.25 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H).

【0357】

ステップB： (4-アミノメチルフェニル) -カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩の合成

[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル) -フェニル] -カルバミン酸ベンジルエステル (1.25 g、3.51 mmol) のEtOAc (20 mL) 溶液を氷浴上で冷却し、EtOAc (20 mL) 中の4 M の塩化水素を加えた。この混合物を室温で20分間攪拌した。汎過により沈殿物を集め、EtOAcで洗浄し、減圧下に乾燥させると、(4-アミノメチルフェニル) -カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩 (957 mg、93%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 279, M + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1 H), 8.37 (brs, 3 H), 7.29-7.55 (m, 9 H), 5.15 (s, 2 H), 3.85-4.01 (m, 2 H).

【0358】

ステップC： {4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -フェニル} -カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例3のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 428, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.25-7.52 (m, 11 H), 6.98-7.07 (m, 1 H), 6.74 (brs, 1 H), 5.28 (brs, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.65 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.25 (s, 6 H).

【0359】

ステップD： 4-ブロモ-N-{4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -フェニル} -2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

{4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -フェニル} -カルバミン酸ベンジルエステル (318 mg、0.744 mmol) のMeOH (3 mL) 溶液に、5%Pd/C (30 mg) を加えた。この混合物を50°Cで、水素雰囲気下に41.5時間攪拌し、セライトパッドで汎過し、濃縮した。塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル (505 mg、1.49 mmol) のCH₂C_l₂ (12 mL) 溶液に、PVP (6 mL) を加えた。生じた懸濁液に、前記の残留物のCH₂C_l₂ (10 mL) 溶液を加えた。混合物を室温で1.5日間攪拌し、汎過し、飽和NaHCO₃ 水溶液に注いだ。水層をCHCl₃ で抽出した (3回)。合わせた有機層

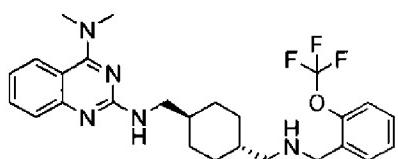
を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー (NH -シリカゲル、ヘキサン中の 33% EtOAc) により精製すると、4-ブロモ-N-[4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ]-メチル]-フェニル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド (330mg、74%) が淡褐色の固体として得られた。

ESI MS m/e 596, $M + H^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.41-7.60 (m, 4 H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.08-7.18 (m, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.34 (s, 6 H).

【0360】

実施例34

【化181】



トランス- N^4, N^4 -ジメチル- N^2 -[4-[2-(2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-キナゾリン-2, 4-ジアミン

【0361】

ステップA：トランス- N^4, N^4 -ジメチル- N^2 -[4-[2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

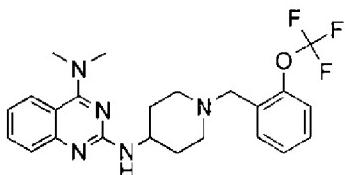
実施例15のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 510, $M + Na^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.39-7.57 (m, 3 H), 7.15-7.35 (m, 3 H), 7.02 (ddd, $J = 8.3, 6.0, 2.2$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.35 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 1.69-2.04 (m, 4 H), 1.37-1.69 (m, 2 H), 0.84-1.12 (m, 4 H).

【0362】

実施例35

【化182】



N^4, N^4 -ジメチル- N^2 -[1-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キナゾリン-2, 4-ジアミン

【0363】

ステップA： N^4, N^4 -ジメチル- N^2 -[1-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

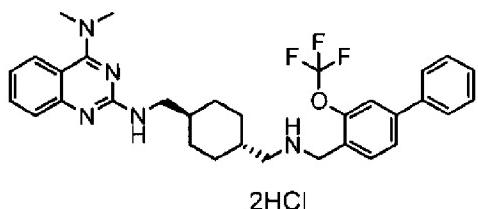
実施例15のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 468, $M + Na^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.37-7.63 (m, 3 H), 7.17-7.35 (m, 3 H), 7.02 (ddd, $J = 8.3, 6.4, 1.9$ Hz, 1 H), 5.12 (brs, 1 H), 3.86-4.07 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.74-2.94 (m, 2 H), 2.18-2.37 (m, 2 H), 1.98-2.15 (m, 2 H), 1.45-1.69 (m, 2 H).

【0364】

実施例36

【化183】



トランス- N^4 , N^4 -ジメチル- N^2 -(4-{[(3-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメチル) -アミノ] -メチル} -シクロヘキシルメチル) -キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0365】

ステップA： トランス- N^4 , N^4 -ジメチル- N^2 -(4-{[(3-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメチル) -アミノ] -メチル} -シクロヘキシルメチル) -キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

実施例15のステップBで得られたトランス- N^2 -(4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ) -メチル] -シクロヘキシルメチル) - N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (300 mg, 0. 529 mmol) のトルエン (6. 6 mL) 溶液に、MeOH (2. 2 mL)、2 M の K_2CO_3 水溶液 (2. 2 mL)、フェニルボロン酸 (77 mg, 0. 635 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (61 mg, 0. 053 mmol) を加えた。この反応混合物を130°Cで12時間攪拌した。この混合物を水に注ぎ、水層を $CHCl_3$ で抽出した(3回)。合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、ヘキサン中の33% $CHCl_3$ 、さらにシリカゲル、 $CHCl_3$ 中の9% MeOH) により精製すると、淡黄色のオイルが得られた。このオイルの $EtOAc$ (2 mL) 溶液に、 $EtOAc$ (0. 1 mL) 中の4 M の塩化水素を加えた。この混合物を室温で20分間攪拌し、濃縮した。残留物の Et_2O (2 mL) 溶液を室温で30分間攪拌した。沪過により沈殿物を集め、 Et_2O で洗浄し、減圧下に乾燥させると、トランス- N^4 , N^4 -ジメチル- N^2 -(4-{[(3-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメチル) -アミノ] -メチル} -シクロヘキシルメチル) -キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩 (70 mg, 21%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 564, M (遊離型) + H^+ ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.27 (s, 1 H), 9.96 (brs, 2 H), 8.17-8.32 (m, 2 H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.34-7.64 (m, 9 H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.29 (brs, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 3.28 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.69 (brs, 2 H), 1.79-2.11 (m, 4 H), 1.44-1.68 (m, 2 H), 0.91-1.16 (m, 4 H).

【0366】

実施例37

【化184】



シス- $N^2-(4-[2-(4-\text{ブロモ}-2-\text{トリフルオロメトキシフェニル})-\text{エチルアミノ}]-\text{シクロヘキシリ}-\text{N}^4, \text{N}^4-\text{ジメチル}-\text{キナゾリン}-2, 4-\text{ジアミン二塩酸塩}$

【0367】

ステップA：(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-アセトアルデヒドの合成

塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム(5.29 g、14.9 mmol)のEt₂O(50 mL)懸濁液に、シクロヘキサン中の30%Et₂O中の1.8Mフェニルリチウム(8.58 mL、15.5 mmol)を加えた。この混合物を室温で10分間攪拌した。この反応混合物に、Et₂O(18 mL)中の4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド(4 g、14.9 mmol)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌し、沪過し、濃縮した。残留物に、AcOH(40 mL)中の10%H₂SO₄を加えた。この混合物を室温で90分間攪拌した。この溶液を、H₂Oに注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の9%EtOAc)により精製すると、(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-アセトアルデヒド(1.25 g、30%)が淡褐色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 284, M + H⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.41-7.51 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 1.5 Hz, 2 H).

【0368】

ステップB：シス- $N^2-(4-[2-(4-\text{ブロモ}-2-\text{トリフルオロメトキシフェニル})-\text{エチルアミノ}]-\text{シクロヘキシリ}-\text{N}^4, \text{N}^4-\text{ジメチル}-\text{キナゾリン}-2, 4-\text{ジアミン二塩酸塩}$ の合成

実施例9のステップCで得られたシス- $N^2-(4-\text{アミノ}-\text{シクロヘキシリ})-\text{N}^4, \text{N}^4-\text{ジメチル}-\text{キナゾリン}-2, 4-\text{ジアミン}$ (300 mg、1.05 mmol)のCH₂C₁₂(3 mL)懸濁液に、(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-アセトアルデヒド(357 mg、1.26 mmol)、AcOH(76 mg、1.26 mmol)およびNaBH(OAc)₃(334 mg、1.57 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で4.5時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)により精製すると、淡黄色の固体が得られた。この固体のEtOAc(0.8 mL)溶液に、EtOAc(0.25 mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(2 mL)溶液を室温で30分間攪拌した。沪過により沈殿物を集め、Et₂Oで洗浄し、減圧下に乾燥させると、シス- $N^2-(4-[2-(4-\text{ブロモ}-2-\text{トリフルオロメトキシフェニル})-\text{エチルアミノ}]-\text{シクロヘキシリ})-\text{N}^4, \text{N}^4-\text{ジメチル}-\text{キナゾリン}-2, 4-\text{ジアミン二塩酸塩}$ (161 mg、25%)が白色の固体として得られた。

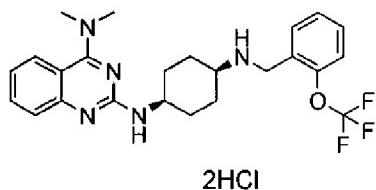
ESI MS m/e 552, M(遊離型)⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (brs, 1 H), 9.91 (brs, 2 H), 8.71 (brs, 1 H), 7.93 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.19-7.77 (m, 6 H), 4.31

(brs, 1 H), 3.54 (s, 6 H), 3.09-3.78 (m, 5 H), 2.00-2.48 (m, 6 H), 1.62-1.96 (m, 2 H).

【0369】

実施例38

【化185】



シス- N^4 , N^4 -ジメチル- N^2 -[4-(2-トリフルオロメトキシベニジルアミノ)-シクロヘキシル]-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0370】

ステップA： シス- N^4 , N^4 -ジメチル- N^2 -[4-(2-トリフルオロメトキシベニジルアミノ)-シクロヘキシル]-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

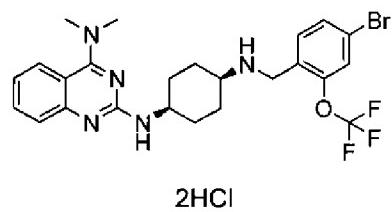
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 460, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.19-8.33 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.18-7.44 (m, 4 H), 4.35 (s, 2 H), 4.15-4.47 (m, 1 H), 3.53 (s, 6 H), 3.02-3.31 (m, 1 H), 1.95-2.37 (m, 6 H), 1.51-1.85 (m, 2 H).

【0371】

実施例39

【化186】



シス- N^2 -[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベニジルアミノ)-シクロヘキシル]- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0372】

ステップA： シス- N^2 -[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベニジルアミノ)-シクロヘキシル]- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

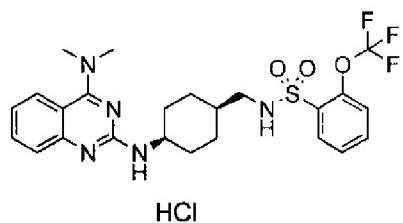
実施例2のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 538, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.41-7.53 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.19-4.40 (m, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 3.52 (s, 7 H), 3.07-3.25 (m, 1 H), 2.00-2.39 (m, 6 H), 1.61-1.88 (m, 2 H).

【0373】

実施例40

〔化187〕



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド塩酸塩

[0374]

ステップA： シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

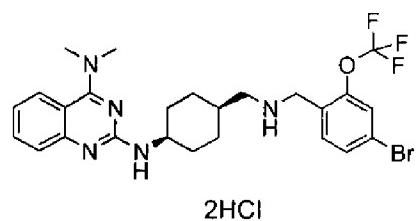
実施例24のステップBで得られたシスー[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(4.57g、10.5mmol)のMeOH(46mL)溶液に、5%Pd/C(460mg)を加えた。この混合物を50°Cで、水素雰囲気下に3日間攪拌し、沪過し、濃縮すると、白色の固体(3.79g)が得られた。この固体(500mg、1.67mmol)のCH₂C₁₂(5mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(440μL、2.53mmol)を加えた。この混合物を冰浴上で冷却し、塩化2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル(457mg、1.75mmol)のCH₂C₁₂(2mL)溶液を滴加した。反応混合物を冰浴上で10時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAc)により精製し、濃縮した。残留物のEtOAc(1mL)溶液に、EtOAc(5mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(10mL)溶液を室温で1時間攪拌し、沪過により沈殿物を集めると、シスーN-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド塩酸塩(2.62mg、34%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 524, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.18 (s, 1 H), 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.56-7.71 (m, 2 H), 7.34-7.55 (m, 3 H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.99 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.20-4.33 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 2.88 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.78-1.99 (m, 2 H), 1.38-1.77 (m, 7 H).

[0375]

实施例4 1

〔乙188〕



シス- N^2 -{4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ}- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0376】

ステップA： シス- N^2 -{4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ}- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

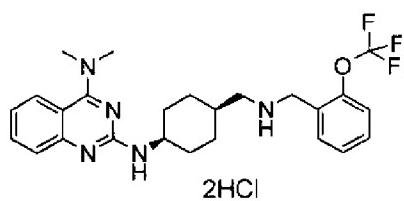
実施例24のステップBで得られたシス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(4.57 g、10.5 mmol)のMeOH(4.6 mL)溶液に、5%Pd/C(4.60 mg)を加えた。この混合物を50°Cで、水素雰囲気下に3日間攪拌し、沪過し、濃縮すると、無色の固体(3.79 g)が得られた。この固体(5.00 mg、1.67 mmol)のCH₂C₁₂(5 mL)溶液に、実施例13のステップAで得られた4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド(4.49 mg、1.67 mmol)、AcOH(1.00 mg、1.67 mmol)およびNaBH(OAc)₃(5.31 g、2.51 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で、CaCl₂チューブと共に9時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の25%EtOAc)により精製し、濃縮した。残留物のEtOAc(1 mL)溶液に、EtOAc(5 mL)中の4 Mの塩化水素を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(1.0 mL)溶液を、室温で1時間攪拌し、沪過により沈殿物を集めると、シス- N^2 -{4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ}- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩(1.47 mg、34%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 552, M(遊離型)+H⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.62 (s, 1 H), 10.07 (brs, 2 H), 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.33-7.48 (m, 2 H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.11-4.36 (m, 3 H), 3.51 (s, 6 H), 2.76-2.97 (m, 2 H), 1.51-2.27 (m, 9 H).

【0377】

実施例4 2

【化189】



シス- N^4 , N^4 -ジメチル- N^2 -{4-[(2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ}-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0378】

ステップA： シス- N^4 , N^4 -ジメチル- N^2 -{4-[(2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ}-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

実施例4 1のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

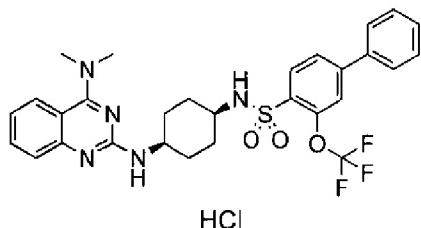
ESI MS m/e 474, M(遊離型)+H⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.81 (s, 1 H), 9.97 (brs, 1 H), 8.69 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.16-8.28 (m, 1 H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz,

1 H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.18-7.51 (m, 4 H), 4.31 (brs, 2 H), 4.15-4.30 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 2.70-2.94 (m, 2 H), 1.41-2.28 (m, 10 H).

[0379]

实施例4 3

〔乙190〕



シス-3-トリフルオロメトキシビフェニル-4-スルホン酸 [4-(4-ジメチルアミノ-1-ナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-アミド塩酸塩

【0380】

ステップA： シス-3-トリフルオロメトキシビフェニル-4-スルホン酸 [4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ] -アミド塩酸塩の合成

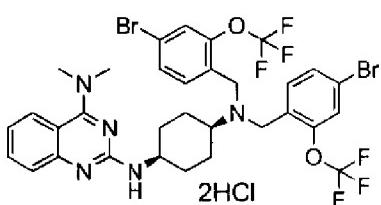
実施例3-6のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 586, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.20 (brs, 1 H), 8.82 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.40-7.73 (m, 8 H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.07-4.22 (m, 1 H), 3.49 (s, 6 H), 3.37-3.62 (m, 1 H), 1.57-2.01 (m, 8 H).

[0381]

实施例44

〔4k191〕



シス- N^2 -{4-[ビス-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジル)-アミノ]-シクロヘキシル}- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

[0382]

ステップA： シスーN² - {4-[ビス-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-アミノ]-シクロヘキシル} - N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン-塩酸塩の合成

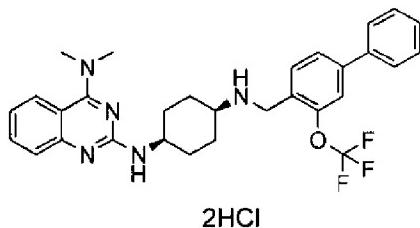
実施例3-7のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 790, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.50–12.82 (m, 2 H), 9.50–9.69 (m, 1 H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.07–7.43 (m, 4 H), 4.06–4.67 (m, 5 H), 3.51 (s, 6 H), 2.97–3.27 (m, 1 H), 2.21–2.59 (m, 4 H), 1.89–2.17 (m, 2 H), 1.36–1.82 (m, 2 H)

【0383】

実施例45

【化192】



シス-N⁴, N⁴-ジメチル-N²-[4-[{(3-トリフルオロメトキシビフェニル)-4-イルメチル}-アミノ]-シクロヘキシル]-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0384】

ステップA： シス-N⁴, N⁴-ジメチル-N²-[4-[{(3-トリフルオロメトキシビフェニル)-4-イルメチル}-アミノ]-シクロヘキシル]-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

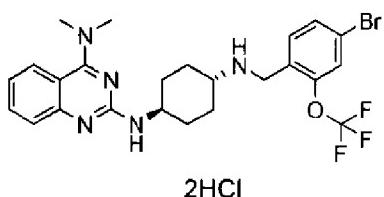
実施例43のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 536, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.63 (brs, 1 H), 10.07 (brs, 2 H), 8.68 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.17-7.68 (m, 10 H), 4.40 (s, 2 H), 4.19-4.33 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 3.16-3.37 (m, 1 H), 2.03-2.48 (m, 6 H), 1.64-1.88 (m, 2 H).

【0385】

実施例46

【化193】



トランス-N²-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0386】

ステップA： トランス-N²-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

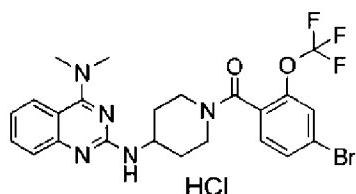
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 537, M (遊離型) + ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.00 (brs, 1 H), 10.08 (brs, 2 H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.38-7.57 (m, 3 H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.83-4.06 (m, 1 H), 3.53 (s, 6 H), 2.76-2.99 (m, 1 H), 2.09-2.46 (m, 4 H), 1.74-2.00 (m, 2 H), 1.28-1.58 (m, 2 H).

【0387】

実施例47

【化194】



1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-1-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-メタノン塩酸塩

【0388】

ステップA：(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-メタノン塩酸塩の合成

実施例13のステップBで得られた4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ安息香酸(440mg、1.47mmol)のCH₂C₁₂(5mL)溶液に、DMF(1.1μL、15μmol)およびSOC₁₂(175μL、2.09mmol)を加えた。この混合物を還流下に30分間攪拌し、濃縮すると、酸塩化物が淡黄色のオイルとして得られた。実施例30のステップBで得られたN⁴, N⁴-ジメチル-N²-ピペリジン-4-イル-キナゾリン-2,4-ジアミン(400mg、1.47mmol)のCH₂C₁₂(4mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(538μL、3.08mmol)を加えた。この混合物を4°Cに冷却し、前記の酸塩化物のCH₂C₁₂(3mL)溶液を5°C以下で加えた。この反応混合物を4°Cで3時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液で停止させ、水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の25%EtOAc)により精製すると、淡黄色のオイルが得られた。このオイルのEtOAc(1mL)溶液に、EtOAc(0.26mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で50分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(5mL)溶液を室温で30分間攪拌した。沪過により沈殿物を集め、Et₂Oで洗浄し、減圧下に乾燥させると、(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-メタノン塩酸塩(126mg、16%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 538, M(遊離型)+H⁺; ¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 13.35(brs, 1H), 9.06(d, J=7.5Hz, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 1H), 7.67(dt, J=7.7, 0.9Hz, 1H), 7.43-7.61(m, 3H), 7.18-7.41(m, 2H), 4.00-4.44(m, 2H), 3.54(s, 6H), 3.03-3.78(m, 3H), 1.52-2.24(m, 4H).

【0389】

実施例48

【化195】



シス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド二塩酸塩

【0390】

ステップA： 4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド二塩酸塩の合成

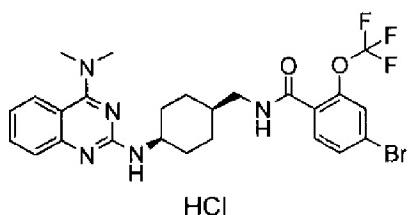
実施例4 7のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 551, M (遊離型)⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 13.24 (brs, 1 H), 8.95 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.60-7.67 (m, 1 H), 7.44-7.58 (m, 3 H), 7.20-7.34 (m, 1 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.00-4.41 (m, 2 H), 3.53 (s, 6 H), 1.66-2.04 (m, 8 H).

[0391]

实施例4 9

〔4196〕



シス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

〔0392〕

ステップA： 4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩の合成

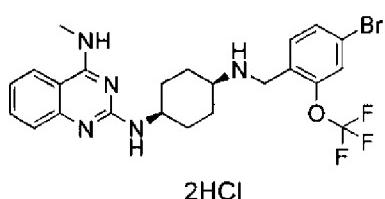
実施例4-7のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 565, M (遊離型) $^+$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 13.20 (brs, 1 H), 8.93 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.42–7.70 (m, 4 H), 7.18–7.34 (m, 1 H), 6.87 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.34 (brs, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 3.43 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 1.52–2.17 (m, 9 H).

[0393]

寒施例50

〔乙197〕



シス- N^2 -[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ)-シクロヘキシル]- N^4 -メチル-キナザリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

[0394]

ステップA: (2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-メチル-アミンの合成

実施例1のステップAで得られた2, 4-ジクロロ-キナゾリン(125g、6.28mmol)のTHF(1L)溶液を4°Cに冷却し、40%MeNH₂水溶液(136mL、1.57mol)を加えた。この混合物を室温で80分間攪拌した。この溶液を、飽和NaHCO₃水溶液(pH=9)でアルカリ化し、濃縮した。沪過により沈殿物を集め、H₂Oおよびヘキサンで洗浄し、80°Cで乾燥させると、(2-クロロ-キナゾリン-4-

イル) -メチルアミン (1.14 g、9.4%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 193, M⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.78 (m, 3 H), 7.39-7.48 (m, 1 H), 6.34 (brs, 1 H), 3.22 (d, J = 4.8 Hz, 3 H).

【0395】

ステップB：シス-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 372, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.56 (m, 3 H), 7.06 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1 H), 5.71 (brs, 1 H), 5.10 (brs, 1 H), 4.45-4.72 (m, 1 H), 4.00-4.26 (m, 1 H), 3.49-3.76 (m, 1 H), 3.12 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 1.50-1.93 (m, 8 H), 1.46 (s, 9 H).

【0396】

ステップC：シス-N²-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]-N⁴-メチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩の合成

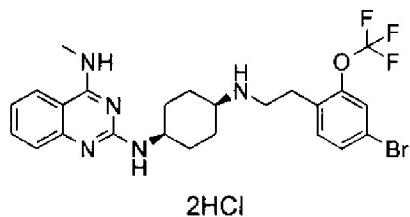
E t OAc (5 mL) およびCHC₁₃ (10 mL) 中のシス-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]カルバミン酸t-ブチルエステル (1.75 g、4.71 mmol) の懸濁液に、E t OAc (15 mL) 中の4Mの塩化水素を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物を、飽和NaHCO₃水溶液でアルカリ化し、水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮した(2.15 g)。その残留物 (300 mg、1.11 mmol) のCH₂C₁₂ (3 mL) 懸濁液に、実施例13のステップAで得られた4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (297 mg、1.10 mmol)、AcOH (66 mg、1.10 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (351 mg、1.66 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で、CaCl₂ チューブと共に4時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)により精製し、濃縮すると、淡黄色のオイル (91 mg) が得られた。この残留物 (71 mg) のEtOAc (1 mL) 溶液に、EtOAc (5 mL) 中の4Mの塩化水素を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O (10 mL) 溶液を室温で1時間攪拌し、沪過により沈殿物を集めると、シス-N²-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]-N⁴-メチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩 (62 mg、20%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 524, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.57 (m, 6 H), 7.05 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.4 Hz, 1 H), 5.52 (brs, 1 H), 4.09-4.27 (m, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.12 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.57-2.72 (m, 1 H), 1.41-1.94 (m, 8 H).

【0397】

実施例5 1

【化198】



チルアミノ] -シクロヘキシリ] -N⁴-メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0398】

ステップA： シス-N²-[4-[2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシリ]-N⁴-メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

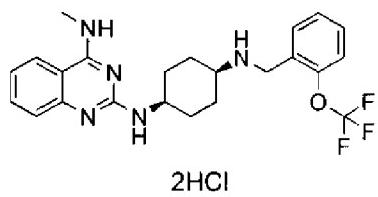
実施例50のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 538, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.18 (brs, 1 H), 9.93 (brs, 3 H), 8.74 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.71-7.94 (m, 1 H), 7.60 (t, 1 H, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.21-7.45 (m, 5 H), 3.94-4.26 (m, 1 H), 3.35-3.58 (m, 2 H), 3.08-3.33 (m, 3 H), 2.94 (brs, 3 H), 1.64-2.42 (m, 8 H).

【0399】

実施例52

【化199】



シス-N⁴-メチル-N²-[4-(2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0400】

ステップA： シス-N⁴-メチル-N²-[4-(2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

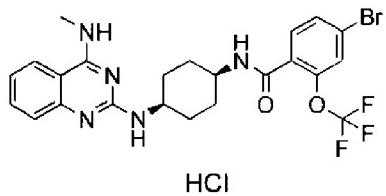
実施例50のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 446, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.56 (m, 4 H), 7.17-7.33 (m, 3 H), 7.04 (ddd, 1 H, J = 8.2, 6.8, 1.4 Hz, 1 H), 5.66 (brs, 1 H), 5.18 (brs, 1 H), 4.11-4.27 (m, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 3.10 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.60-2.74 (m, 1 H), 1.45-1.95 (m, 8 H).

【0401】

実施例53

【化200】



シス-4-ブロモ-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

【0402】

ステップA： シス-4-ブロモ-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩の合成

EtOAc (5 mL) およびCHCl₃ (10 mL) 中の、実施例50のステップBで

得られたシス-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-カルバミン酸七-ブチルエステル(1.75g、4.71mmol)の懸濁液に、EtOAc(15mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃水溶液でアルカリ化し、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮した。実施例13のステップBで得られた4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-安息香酸(331mg、1.16mmol)のCH₂Cl₂(5mL)溶液に、DMF(1μL、0.01mmol)およびSOC₁₂(120μL、1.65mmol)を加えた。この混合物を還流下に30分間攪拌し、濃縮すると、酸塩化物が淡黄色のオイルとして得られた。

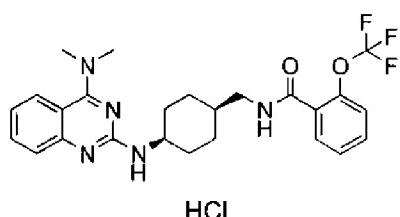
シス-N²-(4-アミノ-シクロヘキシル)-N⁴-メチル-キナゾリン-2,4-ジアミン(300mg、1.11mmol)のCH₂Cl₂(3mL)懸濁液に、ジイソアロピルエチルアミン(410μL、2.35mmol)を加えた。この混合物を氷浴上で冷却し、前記の残留物のCH₂Cl₂(3mL)溶液を滴加した。反応混合物を氷浴上で3.5時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)により精製すると、淡黄色の固体が得られた。残留物(116mg)のEtOAc(1mL)溶液に、EtOAc(5mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(10mL)溶液を室温で1時間攪拌し、沪過により沈殿物を集めると、4-ブロモ-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド(102mg、16%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 538, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.72 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.34 (brs, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.22 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.90 (m, 8H).

【0403】

実施例54

【化201】



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

【0404】

ステップA：シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩の合成

実施例24のステップBで得られたシス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(4.57g、10.5mmol)のMeOH(46mL)溶液に、5%Pd/C(460mg)を加えた。この混合物を50°Cで、水素雰囲気下に3日間攪拌し、沪過し、濃縮すると、白色の固体(3.79g)が得られた。この固体(300mg、1.00mmol)のCH₂Cl₂(3mL)溶液に、トリエチルアミン(280μL、2.01mmol)を加え

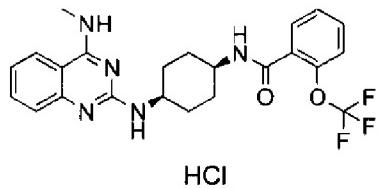
た。この混合物を氷浴上で冷却し、塩化2-トリフルオロメトキシベンゾイル(236 mg、1.05 mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液を滴加した。反応混合物を氷浴上で5時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層を、CHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAc、さらにシリカゲル、CHCl₃中の10%MeOH)により精製し、濃縮した。残留物のEtOAc(1mL)溶液に、EtOAc(5mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(10mL)溶液を室温で1時間攪拌し、汎過により沈殿物を集めると、シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩(134mg、31%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 510, M(遊離型)+Na⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 13.29(s, 1H), 8.89(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93(dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.89(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.39(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23(d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77(t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.18-4.36(m, 1H), 3.51(s, 6H), 3.42(t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.35-2.02(m, 9H).

【0405】

実施例55

【化202】



シス-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

【0406】

ステップA: シス-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩の合成

実施例54のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 460, M(遊離型)+H⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.61(s, 1H), 8.70(d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.57(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82(dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.08-7.57(m, 6H), 6.60(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25-4.45(m, 1H), 4.01-4.25(m, 1H), 3.20(d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.53-2.18(m, 8H).

【0407】

実施例56

【化203】



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシーベンズアミド塩酸塩

【0408】

ステップA：シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシーベンズアミド塩酸塩の合成

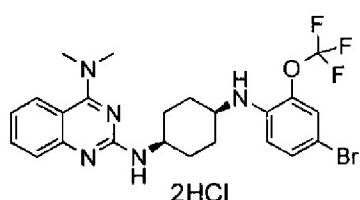
ポリマーに担持されたDMAP (2.45 g、7.35 mmol) のCH₂C₁₂ (6 mL) 懸濁液に、塩化2-トリフルオロメトキシーベンゾイル (472 mg、2.10 mmol) および実施例9のステップCで得られたシス-N²- (4-アミノ-シクロヘキシル)-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン (300 mg、1.05 mmol) を加えた。この混合物を室温で24時間攪拌し、沪過し、飽和NaHCO₃水溶液に注いだ。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の25%EtOAc)により精製し、濃縮した。残留物のEtOAc (1 mL) 溶液に、EtOAc (10 mL) 中の4 Mの塩化水素を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O (10 mL) 溶液を室温で1時間攪拌し、沪過により沈殿物を集めると、シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシーベンズアミド塩酸塩 (145 mg、27%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 474, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.22 (s, 1 H), 8.88 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.37 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.20-7.33 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.06-4.36 (m, 2 H), 3.52 (s, 6 H), 1.55-2.21 (m, 8 H).

【0409】

実施例57

【化204】



シス-N²- [4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0410】

ステップA：シス-N²- [4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

ガラスフラスコに、18-クラウン-6 (647 mg、2.45 mmol)、4-ブロモ-1-ヨード-2-トリフルオロメトキシベンゼン (770 mg、2.10 mmol)、実施例9のステップCで得られたシス-N²- (4-アミノ-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (500 mg、1.75 mmol)、ナトリウムt-ブトキシド (235 mg、2.45 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (160 mg、0.175 mmol)、(R)-(+) -2, 2' -ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1' -ビナフチル (160 mg、0.175 mmol) およびTHF (3.5 mL) を加えた。この反応混合物を還流下に18時間攪拌した。この混合物をセライトパッドで沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー

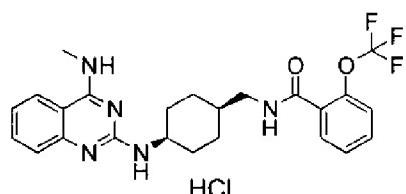
(NH-シリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAc)により精製すると、淡黄色のオイルが得られた。このオイルのEt₂O(2mL)溶液に、EtOAc(0.3mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(2mL)溶液を、室温で15分間攪拌した。沪過により沈殿物を集め、Et₂Oで洗浄し、減圧下に乾燥させると、シス-N²-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴-ジメチルキナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩(1.89mg、18%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 524, M(遊離型)+H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.04 (s, 1 H), 8.85 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.61-7.70 (m, 1 H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.22-7.31 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.28 (brs, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.30-3.45 (m, 2 H), 1.64-2.08 (m, 8 H).

【0411】

実施例58

【化205】



シス-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

【0412】

ステップA：シス-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例1のステップGの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 420, M+H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.59 (m, 8 H), 7.04 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1 H), 5.54-5.76 (m, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.78-5.24 (m, 2 H), 4.18-4.36 (m, 1 H), 3.11 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.92-3.16 (m, 2 H), 1.06-1.94 (m, 9 H).

【0413】

ステップB：シス-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩の合成

シス-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(2.73g、6.50mmol)のMeOH(27mL)溶液に、10%Pd/C(273mg)を加えた。この混合物を50°Cで、水素雰囲気下に14時間攪拌し、沪過し、濃縮すると、無色の固体(1.95g)が得られた。ポリマーに担持されたDMAP(2.45g、7.35mmol)のCH₂Cl₂(10mL)懸濁液に、塩化2-トリフルオロメトキシベンゾイル(472mg、2.10mmol)および前記の固体(300mg、1.05mmol)を加えた。この混合物を室温で2.5日間攪拌し、沪過し、飽和NaHCO₃水溶液に注いだ。水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)およびフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHC₁₃中の20%MeOH)により精製し、濃縮した。残留物のEtOAc(1mL)溶液に、EtOAc(5mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(5mL)溶液を室温で1時間攪拌し、沪過により沈殿物を集めると、シス-N-[

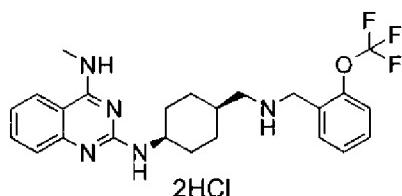
4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩(20mg、4%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 474, M + H⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.82 (s, 1 H), 8.63 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.97-8.12 (m, 2 H), 7.91 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.48 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.26-7.35 (m, 2 H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.77 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.30-4.41 (m, 1 H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.20 (d, J = 3.7 Hz, 3 H), 1.48-2.01 (m, 9 H).

【0414】

実施例59

【化206】



シス-N⁴-メチル-N²-{4-[{(2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリル}-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0415】

ステップA：シス-N⁴-メチル-N²-{4-[{(2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリル}-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

実施例58のステップAで得られたシス-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(2.73g、6.50mmol)のMeOH(27mL)の溶液に、10%Pd/C(273mg)を加えた。この混合物を50℃で、水素雰囲気下に14時間攪拌し、沪過し、濃縮すると、無色の固体(1.95g)が得られた。前記の固体(300mg、1.05mmol)のMeOH(3mL)の溶液に、2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド(200mg、1.05mmol)、AcOH(63mg、1.05mmol)およびNaBH₃CN(99mg、1.58mmol)を加えた。この反応混合物を室温で、CaCl₂チューブを取り付けて4時間攪拌し、1Mの水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)およびフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHCl₃中の10%MeOH)により精製し、濃縮した。残留物のEtOAc(1mL)溶液に、EtOAc(5mL)中の4Mの塩化水素を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(10mL)溶液を室温で1時間攪拌し、沪過により沈殿物を集めると、シス-N⁴-メチル-N²-{4-[{(2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリル}-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩(175mg、33%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 460, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.49 (brs, 1 H), 9.74 (brs, 1 H), 9.57 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.24-7.51 (m, 4 H), 6.95-7.16 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.13-4.38 (m, 1 H), 2.99 (d, J = 4.5 Hz, 3 H), 2.92 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 1.41-2.19 (m, 9 H).

【0416】

実施例60

【化207】



シス- N^2 -{4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ) -メチル] -シクロヘキシル} - N^4 -メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0417】

ステップA： シス- N^2 -{4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ) -メチル] -シクロヘキシル} - N^4 -メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

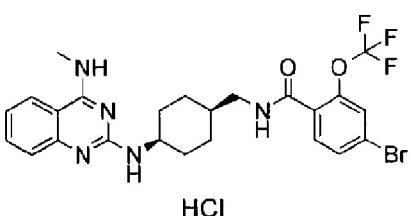
実施例59のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 538, M (遊離型) + H⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.23 (brs, 1 H), 9.75 (brs, 2 H), 9.46 (brs, 1 H), 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.44-7.52 (m, 2 H), 7.14 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 4.19-4.30 (m, 1 H), 2.88-3.05 (m, 5 H), 1.38-1.84 (m, 9 H).

【0418】

実施例61

【化208】



シス-4-ブロモ-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -シクロヘキシルメチル] -2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

【0419】

ステップA： シス-4-ブロモ-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -シクロヘキシルメチル] -2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩の合成

実施例58のステップAで得られたシス-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -シクロヘキシルメチル] -カルバミン酸ベンジルエステル (2.73 g, 6.50 mmol) のMeOH (27 mL) 溶液に、10%Pd/C (273 mg) を加えた。この混合物を50°Cで、水素雰囲気下に14時間攪拌し、汎過し、濃縮すると、シス- N^2 -{4-(4-アミノメチル-シクロヘキシル) - N^4 -メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (1.95 g) が白色の固体として得られた。実施例13のステップBで得られた4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-安息香酸 (59.9 mg, 2.10 mmol) のCH₂C₁₂ (6 mL) 溶液に、DMF (1 μL, 14.7 μmol) およびSO

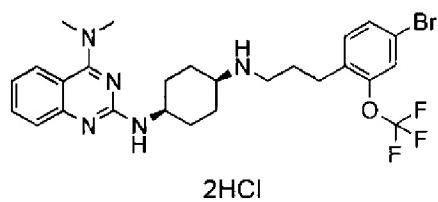
C₁₂ (190 μL, 2.60 mmol) を加えた。この混合物を還流下に30分間攪拌し、濃縮すると、酸塩化物が淡黄色のオイルとして得られた。ポリマーに担持されている DMAP (2.45 g, 7.35 mmol) のCH_₂C₁₂ (6 mL) 懸濁液に、前記の酸塩化物およびシス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴-メチルキナゾリン-2,4-ジアミン (300 mg) を加えた。この混合物を室温で24時間攪拌し、沪過し、飽和NaHCO_₃水溶液に注いだ。水層をCHC₁₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO_₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)により精製し、濃縮した。残留物のEtOAc (1 mL) 溶液に、EtOAc (10 mL) 中の4Mの塩化水素を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物のEt_₂O (10 mL) 溶液を室温で1時間攪拌し、沪過により沈殿物を集めると、シス-4-ブロモ-N-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩 (4.7 mg, 8%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 551, M (遊離型)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_₃) δ 12.61 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.40 (brs, 1 H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 2 H), 7.42 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.88 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.32-4.44 (m, 1 H), 3.40 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.20 (d, J = 4.3 Hz, 3 H), 1.49-2.00 (m, 8 H).

【0420】

実施例6.2

【化209】



シス-N²-(4-[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロピルアミノ]-シクロヘキシル)-N⁴-ジメチルキナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩

【0421】

ステップA: (E)-3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-アクリル酸エチルエステルの合成

(エトキシメトキシメチルホスフィノイル)-酢酸エチルエステル (3.45 g, 15.4 mmol) のTHF (230 mL) 溶液に、オイル中の60%水素化ナトリウム (370 mg, 15.4 mmol) を加えた。この混合物を室温で50分間攪拌し、4°Cに冷却した。この反応混合物に、THF (100 mL) 中の4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (3 g, 11.2 mmol) を加えた。この混合物を室温で15時間攪拌した。この溶液をH_₂Oに注ぎ、水層をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO_₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の5%EtOAc)により精製すると、(E)-3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-アクリル酸エチルエステル (2.98 g, 79%) が無色のオイルとして得られた。

CI MS m/e 339, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl_₃) δ 7.85 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.42-7.58 (m, 3 H), 6.48 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

【0422】

ステップB： 3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロパン-1-オールの合成

水素化アルミニウムリチウム(834mg、22.0mmol)のEt₂O(20mL)懸濁液を4°Cに冷却した。(E)-3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-アクリル酸エチルエステル(2.98g、8.79mmol)のEt₂O(9mL)溶液を滴加し、この混合物を室温で90分間攪拌した。反応をEtOAc(6mL)で停止させ、飽和NH₄Cl水溶液を滴加した。水層をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層を1MのHCl水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の25%EtOAc)により精製すると、3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロパン-1-オール(1.14g、43%)が無色のオイルとして得られた。

EI MS m/e 298, M⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.43 (m, 3 H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.67-2.80 (m, 2 H), 1.75-1.94 (m, 2 H).

【0423】

ステップC： 3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロピオナルデヒドの合成

3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロパン-1-オール(1.03g、3.44mmol)のCH₂C₁₂(47mL)溶液を4°Cに冷却し、セライト(1.4g)およびクロロクロム酸ビリジニウム(1.11g、5.16mmol)を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、セライトパッドで沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の16%EtOAc)により精製すると、3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロピオナルデヒド(659mg、64%)が無色のオイルとして得られた。

CI MS m/e 297, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (t, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.32-7.42 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 2.96 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.72-2.81 (m, 2 H).

【0424】

ステップD： シス-N²-{4-[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロビルアミノ]-シクロヘキシル}-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

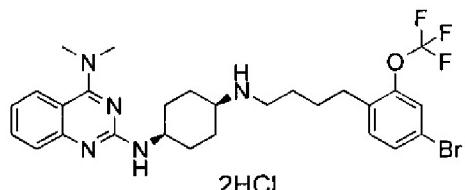
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 566, M(遊離型)+H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.60-7.70 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.12-7.42 (m, 5 H), 4.31 (brs, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.23 (brs, 1 H), 3.02-3.14 (m, 2 H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.97-2.36 (m, 8 H), 1.59-1.85 (m, 2 H).

【0425】

実施例63

【化210】



シス-N²-{4-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロビルアミノ]-シクロヘキシル}-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0426】

ステップA：(E)-4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブテ-2-ン酸エチルエステルの合成

実施例6 2のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 352, M⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.53 (m, 3 H), 6.64 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.37 (dt, J = 16.0, 7.1 Hz, 1 H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.28 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

【0427】

ステップB：4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブタン-1-オールの合成

実施例6 2のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

EI MS m/e 312, M⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.42 (m, 3 H), 3.68 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 2.60-2.82 (m, 2 H), 1.50-1.79 (m, 4 H), 1.10-1.50 (brs, 1 H).

【0428】

ステップC：4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブチルアルデヒドの合成

実施例6 2のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 311, M + H⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (s, 1 H), 7.02-7.22 (m, 3 H), 2.60-2.84 (m, 2 H), 2.49 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 1.80-2.03 (m, 2 H).

【0429】

ステップD：シス-N²-{4-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブチルアミノ]-シクロヘキシリ}-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

実施例9のステップCで得られたシス-N²-{(4-アミノ-シクロヘキシリ)-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (240 mg, 0.84 mmol) のMeOH (3 mL) 懸濁液に、4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブチルアルデヒド (262 mg, 0.84 mmol)、酢酸 (79 mg, 1.26 mmol) およびNaBH₃CN (79 mg, 1.26 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で8時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液で停止させた。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合せた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)により精製すると、淡黄色の固体が得られた。この固体のEtOAc (2 mL) 溶液に、EtOAc (10 mL) 中の4 Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O (20 mL) 溶液を室温で1時間攪拌した。沪過により固体を集め、Et₂Oで洗浄し、減圧下に乾燥させると、シス-N²-{4-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブチルアミノ]-シクロヘキシリ}-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩 (220 mg, 40%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 580, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 12.73 (brs, 1 H), 9.55 (brs, 2 H), 8.66-8.88 (m, 1 H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.12-7.40 (m, 3 H), 4.20-4.42 (m, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 2.92-3.42 (m, 3 H), 2.60-2.78 (m, 2 H), 1.58-2.59 (m, 12 H).

【0430】

実施例6 4

【化211】



シス- N^2 -〔2-(4-〔2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ〕-メチル)-シクロヘキシリ〕- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0431】

ステップA: N^2 -〔4-アミノメチル-シクロヘキシリ〕- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

実施例24のステップBで得られたシス-〔4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリメチル〕-カルバミン酸ベンジルエステル(12.1 g、27.9 mmol)のMeOH(120 mL)溶液に、10%Pd/C(1.21 g)を加えた。この混合物を50°Cで、水素雰囲気下に19時間攪拌し、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の6.6%EtOAcからクロロホルム中の15%MeOH)により精製すると、 N^2 -〔4-アミノメチル-シクロヘキシリ〕- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(6.9 g、83%)が黄色の固体として得られた。

CI MS m/e 300, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.40-7.51 (m, 2 H), 6.98-7.04 (m, 1 H), 5.04 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.24-4.30 (m, 1 H), 3.27 (s, 6 H), 2.60 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.81-1.96 (m, 2 H), 1.57-1.76 (m, 4 H), 0.90-1.51 (m, 5 H).

【0432】

ステップB: シス- N^2 -〔2-(4-〔2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ〕-メチル)-シクロヘキシリ〕- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 566, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.45 (s, 1 H), 9.74 (brs, 2 H), 8.70 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.17-7.52 (m, 4 H), 4.30 (brs, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.32-3.50 (m, 2 H), 3.17 (brs, 2 H), 3.01 (brs, 2 H), 1.56-2.10 (m, 9 H).

【0433】

実施例65

【化212】



シス- N^2 -〔2-(4-〔2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ〕-メチル)-シクロヘキシリ〕- N^4 -メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0434】

ステップA：シス-N²-{(4-[2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-シクロヘキシリ-N⁴-メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

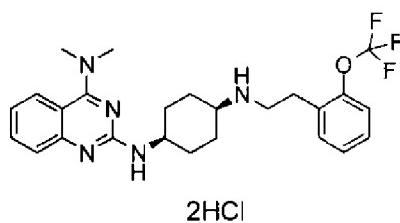
実施例5 9のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 552 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.66 (s, 1 H), 9.62 (brs, 1 H), 9.40 (brs, 1 H), 8.05-8.50 (m, 2 H), 7.21-7.58 (m, 4 H), 6.96-7.21 (m, 2 H), 4.26 (brs, 1 H), 3.41 (brs, 2 H), 2.75-3.31 (m, 7H), 1.30-2.24 (m, 9 H).

【0435】

実施例6 6

【化213】



シス-N⁴, N⁴-ジメチル-N²-{(4-[2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシリ)-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0436】

ステップA：シス-N⁴, N⁴-ジメチル-N²-{(4-[2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシリ)-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

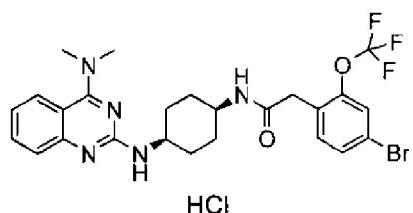
実施例3 7のステップBで得られたシス-N²-{(4-[2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシリ)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩 (250 mg, 0.4 mmol) のEtO₂H (5 mL) 溶液に、10% Pd/C (75 mg) を加えた。この混合物を室温で、水素雰囲気下に17時間攪拌し、沪過し、飽和NaHCO₃水溶液に注いだ。水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (NH₂-シリカゲル、ヘキサン中の50% EtOAc) により精製すると、無色のオイルが得られた。このオイルのEtOAc (4 mL) 溶液に、EtOAc (0.25 mL) 中の4 Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物をEt₂O (15 mL) に懸濁させ、室温で1時間攪拌した。沪過により固体を集め、Et₂Oで洗浄し、減圧下に乾燥させると、シス-N⁴, N⁴-ジメチル-N²-{(4-[2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシリ)-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩 (104 mg, 48%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 474, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.62 (s, 1 H), 9.78 (brs, 2 H), 8.71 (brs, 1 H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.39-7.77 (m, 3 H), 7.14-7.37 (m, 4 H), 4.33 (brs, 1 H), 3.15-3.71 (m, 11 H), 1.93-2.53 (m, 6 H), 1.62-1.89 (m, 2 H).

【0437】

実施例6 7

[4214]



シス-2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-アセトアミド塩酸塩

【0438】

ステップA：(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-酢酸の合成

実施例1-3のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 298, M⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.47 (m, 2 H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.70 (s, 2 H).

[0439]

ステップB：シス-2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-アセトアミド塩酸塩の合成

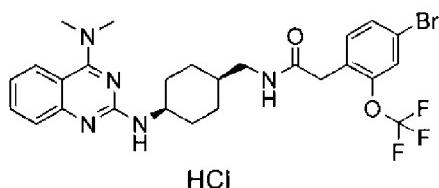
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 566, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.15 (s, 1 H), 8.91 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.61-7.70 (m, 1 H), 7.48-7.56 (m, 1 H), 7.39-7.45 (m, 1 H), 7.21-7.33 (m, 2 H), 6.02 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.19-4.33 (m, 1 H), 3.82-4.03 (m, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.51 (s, 6 H), 1.64-1.97 (m, 8 H).

[0440]

实施例6.8

【化215】



シス-2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-アセトアミド塩酸塩

〔0441〕

ステップA：シス-2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-アセトアミド塩酸塩の合成

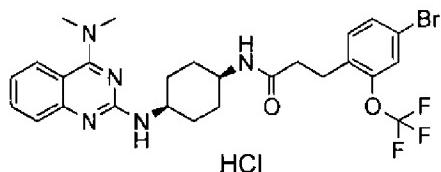
実施例4.7のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 580, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.85 (brs, 1 H), 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.58-7.72 (m, 1 H), 7.19-7.54 (m, 5 H), 6.81-6.98 (m, 1 H), 4.28-4.51 (m, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.51 (s, 6 H), 3.29-3.34 (m, 2 H), 1.42-2.03 (m, 9 H).

【0442】

実施例69

【化216】



シス-3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)シクロヘキシル]-プロピオンアミド塩酸塩

【0443】

ステップA：3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-プロピオン酸の合成

実施例62のステップBで得られた3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-プロパン-1-オール(1 g、3.34 mmol)のアセトン(15 mL)溶液に、ジョーンズ試薬(4 mL)を4°Cで加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を水(50 mL)に注ぎ、水層をEt₂Oで抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の25% EtOAc)により精製すると、3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-プロピオン酸(930 mg、89%)が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 313, M⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.50 (m, 2 H), 7.10-7.29 (m, 1 H), 2.97 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 2 H).

【0444】

ステップB：シス-3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)シクロヘキシル]-プロピオンアミド塩酸塩の合成

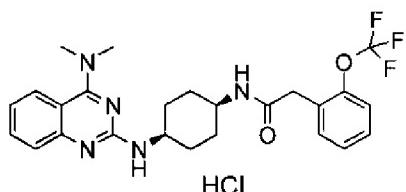
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 580, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.12 (brs, 1 H), 8.92 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.47-7.73 (m, 2 H), 7.15-7.44 (m, 3 H), 5.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.18-4.38 (m, 1 H), 3.76-4.03 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 2.98 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.44 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 1.55-1.96 (m, 9 H).

【0445】

実施例70

【化217】



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)シクロヘキ

シル] - 2 - (2 - トリフォルオロメトキシフェニル) - アセトアミド塩酸塩

【0446】

ステップA： シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-(2-トリフォルオロメトキシフェニル)-アセトアミド塩酸塩の合成

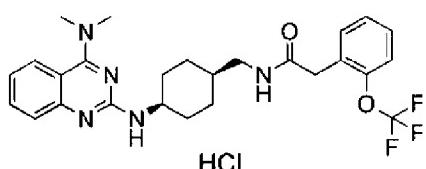
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 488, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.20 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H), 5.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.84-4.03 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.50 (s, 6H), 1.62-1.98 (m, 8H).

【0447】

実施例71

【化218】



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-(2-トリフォルオロメトキシフェニル)-アセトアミド塩酸塩

【0448】

ステップA： シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-(2-トリフォルオロメトキシフェニル)-アセトアミド塩酸塩の合成

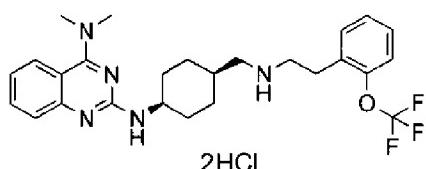
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 502, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.99 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.62 Hz, 1H), 7.38-7.54 (m, 2H), 7.16-7.34 (m, 4H), 6.55 (brs, 1H), 4.28-4.43 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (s, 6H), 3.27 (s, 2H), 1.46-1.99 (m, 9H).

【0449】

実施例72

【化219】



シス-N⁴, N⁴-ジメチル-N²-[(4-{[2-(2-トリフォルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-シクロヘキシル)-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0450】

ステップA： シス-N⁴, N⁴-ジメチル-N²-[(4-{[2-(2-トリフォルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-シクロヘキシル)-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

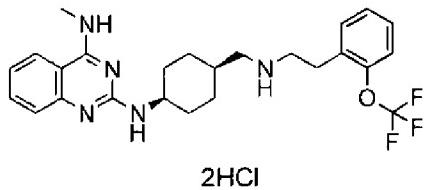
実施例7 1のステップAで得られたシス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-アセトアミド(遊離)(24.6mg、0.5mmol)のTHF(3.5mL)溶液に、1Mのボラン-THF錯体(2.45mL、2.45mmol)を加えた。この混合物を還流下に2.5時間攪拌し、濃縮した。残留物のTHF(3.5mL)溶液に、1Mの塩酸(4.41mL、4.41mmol)を加えた。この混合物を還流下に1時間攪拌し、室温に冷却した。この反応混合物に、2Mの水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)により精製すると、無色のオイルが得られた。このオイルのEtOAc(4mL)溶液に、EtOAc(0.25mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(1.5mL)溶液を室温で1時間攪拌した。沪過により沈殿物を集め、Et₂Oで洗浄し、減圧下に乾燥させると、シス-N⁴,N⁴-ジメチル-N²-(4-[2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシル)-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩(81mg、30%)が白色の固体として得られた。

FAB MS m/e 488, M(遊離型)+H⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.56(s, 1 H), 9.72(brs, 1 H), 8.72(d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.90(d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.66(t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.42-7.54(m, 2 H), 7.15-7.32(m, 4 H), 4.22-4.35(m, 1 H), 3.51(s, 6 H), 3.38-3.59(m, 2 H), 3.11-3.30(m, 2 H), 2.92-3.07(m, 2 H), 2.21(brs, 1 H), 1.50-2.01(m, 8 H).

【0451】

実施例7 3

【化220】



シス-N⁴-メチル-N²-(4-{[2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ] -メチル}-シクロヘキシル)-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩

【0452】

ステップA：シス-N⁴-メチル-N²-(4-{[2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ] -メチル}-シクロヘキシル)-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩の合成

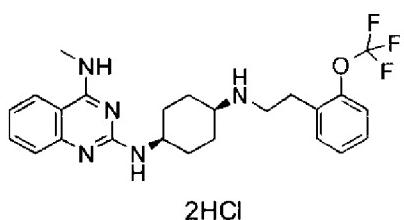
実施例6 6のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 474, M(遊離型)+H⁺; ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 11.72(s, 1 H), 9.23-9.94(m, 3 H), 8.00-8.66(m, 2 H), 6.64-7.66(m, 7 H), 4.26(brs, 1 H), 2.73-3.65(m, 9 H), 1.27-2.44(m, 9 H).

【0453】

実施例7 4

[4221]



シス- N^4 -メチル-N²-{4-[2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシリ}-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0454】

ステップA： シス-N⁴-メチル-N²-{4-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシリ}-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

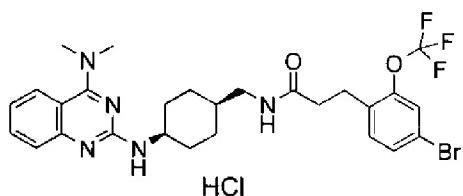
実施例6 6のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 460, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 12.20 (brs, 1 H), 9.84 (brs, 3 H), 8.59-8.79 (m, 1 H), 7.79-8.02 (m, 1 H), 7.10-7.70 (m, 7 H), 3.95-4.26 (m, 1 H), 3.09-3.54 (m, 5 H), 2.82-3.03 (m, 3 H), 1.57-2.43 (m, 8 H).

[0455]

实施例75

【化222】



シス-3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-プロピオンアミド塩酸塩

【0456】

ステップA： シス-3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-プロピオニアミド塩酸塩の合成

実施例4 7のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 594, M (遊離型)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.72 (s, 1 H), 9.01 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.21-7.41 (m, 3 H), 6.96 (brs, 1 H), 4.31-4.44 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 3.23-3.35 (m, 2 H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.38-1.98 (m, 9 H).

[0457]

实施例7 6

【化223】



シス- N^2 -〔4-〔[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-プロピルアミノ]-メチル〕-シクロヘキシリ〕- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0458】

ステップA： シス- N^2 -〔4-〔[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-プロピルアミノ]-メチル〕-シクロヘキシリ〕- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

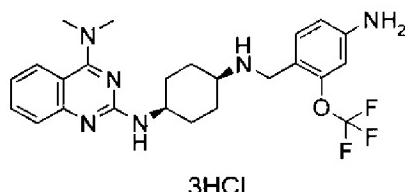
実施例72のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 580, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 12.56 (s, 1 H), 9.40-9.71 (m, 2 H), 8.56-8.76 (m, 1 H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.13-7.47 (m, 5 H), 4.17-4.39 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 2.83-3.16 (m, 4 H), 2.67-2.82 (m, 2 H), 1.38-2.53 (m, 11 H).

【0459】

実施例77

【化224】



シス- N^2 -〔4-(4-アミノ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ〕- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン三塩酸塩

【0460】

ステップA： シス- N^2 -〔4-(4-アミノ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ〕- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン三塩酸塩の合成

実施例28のステップAで得られたシス- N^2 -〔4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ〕- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (1.5 g, 2.79 mmol) のEtOH (25 mL) 溶液に、銅粉末 (443 mg, 6.93 mmol)、CuCl (690 mg, 2.79 mmol) および 28% NH₃ 水溶液 (25 mL) を加えた。この反応混合物を還流下に3.5時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、水層を CHCl₃ で抽出した (3回)。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー (NH₃-シリカゲル、ヘキサン中の 50% EtOAc) により精製すると、無色のオイルが得られた。このオイルの EtOAc (4 mL) 溶液に、EtOAc (0.25 mL) 中の 4 M の塩化水素を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。残留物の Et₂O (15 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。沪過により沈殿物を集め、Et₂O で洗浄し、減圧下に乾

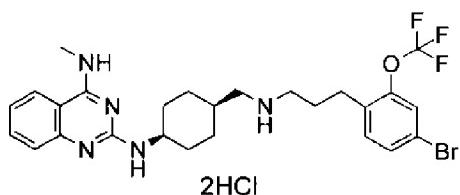
燥させると、シス- N^2 -[4-(4-アミノ-2-トリフルオロメトキシベニジルアミノ)-シクロヘキシル]- N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン三塩酸塩(104mg、6%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 475, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.08 (brs, 1 H), 9.15 (brs, 2 H), 8.32-8.48 (m, 1 H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.73-7.85 (m, 1 H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 6.56-6.71 (m, 2 H), 3.94-4.26 (m, 3 H), 3.49 (s, 6 H), 3.02-3.24 (m, 1 H), 1.59-2.09 (m, 8 H).

【0461】

実施例78

【化225】



シス- N^2 -{(4-{[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-プロピルアミノ]メチル}-シクロヘキシル)- N^4 -メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0462】

ステップA: N^2 -(4-アミノメチル-シクロヘキシル)- N^4 -メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

実施例64のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 286, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.59 (m, 3 H), 6.97-7.11 (m, 1 H), 5.59 (brs, 1 H), 5.00-5.18 (m, 1 H), 4.21-4.39 (m, 1 H), 3.13 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.61 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.57-1.99 (m, 5 H), 1.04-1.52 (m, 4 H).

【0463】

ステップB: シス- N^2 -{(4-{[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-プロピルアミノ]メチル}-シクロヘキシル)- N^4 -メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

実施例63のステップDの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 566, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 1 H), 9.45 (brs, 3 H), 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 7.54 Hz, 1 H), 7.24-7.39 (m, 3 H), 6.99-7.17 (m, 2 H), 4.13-4.35 (m, 1 H), 2.85-3.12 (m, 7 H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.27-2.47 (m, 2 H), 1.97-2.18 (m, 1 H), 1.37-1.91 (m, 8 H).

【0464】

実施例79

【化226】



シス-N²-{4-[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロピルアミノ]-シクロヘキシリ}-N⁴-メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0465】

ステップA： シス-N²-{4-[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロピルアミノ]-シクロヘキシリ}-N⁴-メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

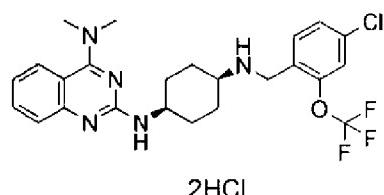
実施例50のステップBで得られたシス-[4-(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸t-ブチルエステル(8.68 g、2.3.4 mmol)のCHCl₃(87 mL)懸濁液に、EtOAc(100 mL)中の4 Mの塩化水素を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃水溶液でアルカリ化し、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮した(10.57 g)。残留物(59.4 mg)のMeOH(6 mL)懸濁液に、実施例62のステップCで得られた3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロピオンアルデヒド(65.0 mg、2.19 mmol)、AcOH(13.2 mg、2.19 mmol)およびNaBH₃CN(20.7 mg、3.29 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc、さらにシリカゲル、CHCl₃中の16%MeOH)により精製すると、黄色のオイルが得られた。残留物のEtOAc(6 mL)溶液に、EtOAc(0.14 mL)中の4 Mの塩化水素を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(10 mL)溶液を室温で1時間攪拌し、汎過により沈殿物を集めると、シス-N²-{4-[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ブロピルアミノ]-シクロヘキシリ}-N⁴-メチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩(5.9 mg、7%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 552, M(遊離型)+H⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.37(s, 1 H), 9.78(brs, 1 H), 9.59(brs, 2 H), 8.68(d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.55-7.67(m, 2 H), 7.27-7.43(m, 5 H), 3.78-3.96(m, 1 H), 2.94-3.24(m, 3 H), 2.50-2.89(m, 5 H), 2.09-2.50(m, 6 H), 1.60-1.98(m, 4 H).

【0466】

実施例80

【化227】



シス-N²-[4-(4-クロロ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0467】

ステップA： シス-N²-[4-(4-クロロ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

濃HCl(420 μL)およびNaNO₂(44 mg、0.64 mmol)の混合物を70°Cで10分間攪拌した。この反応混合物に、実施例77のステップAで得られたシス-N²-[4-(4-アミノ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘ

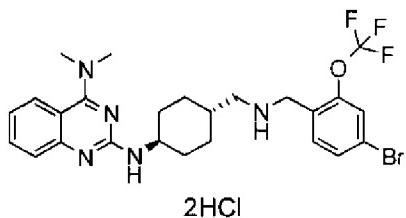
キシル] - N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(遊離)のAcOH(1.5mL)溶液を加え、室温で10分間攪拌した。この反応混合物に、CuCl(146mg、1.47mmol)の濃HCl(1mL)溶液を加え、80°Cで6時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でアルカリ化し、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)により精製すると、黄色のオイルが得られた。このオイルのEtOAc(2mL)溶液に、EtOAc(10mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物のEt₂O(20mL)溶液を室温で1時間攪拌した。沪過により沈殿物を集め、Et₂Oで洗浄し、減圧下に乾燥させると、シス-N²-[4-(4-クロロ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩(70mg、29%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 494, M(遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (s, 1H), 9.82-10.28 (m, 2H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 3H), 4.20-4.44 (m, 3H), 3.52 (s, 6H), 3.23 (brs, 1H), 2.02-2.65 (m, 6H), 1.75 (t, J = 12.8 Hz, 2H).

【0468】

実施例8 1

【化228】



トランス-N²-{4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシル}-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0469】

ステップA: N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

実施例6のステップBで得られたトランス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸セブチルエステル(400mg、1.00mmol)のEtOAc(10mL)懸濁液に、EtOAc(5mL)中の4Mの塩化水素を加えた。この混合物を室温で80分間攪拌した。反応混合物を2Mの水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ化し、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の33%EtOAcからCHCl₃中の3%MeOH)により精製すると、N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(250mg、83%)が淡黄色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 300, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38-7.53 (m, 2H), 6.97-7.05 (m, 1H), 4.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.73-4.02 (m, 1H), 3.26 (s, 6H), 2.57 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.13-2.31 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 2H), 0.92-1.45 (m, 7H).

【0470】

ステップB：トランス-N²-{4-[（4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ）-メチル]-シクロヘキシル}-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

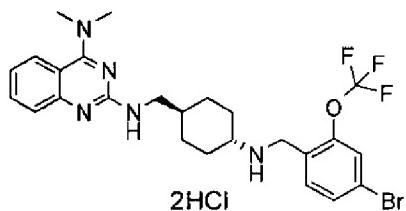
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 552, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.72 (s, 1 H), 10.19 (brs, 2 H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.42-7.65 (m, 3 H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.18-4.29 (m, 2 H), 3.69-3.89 (m, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 2.64-2.81 (m, 2 H), 1.90-2.24 (m, 5 H), 1.02-1.56 (m, 4 H).

【0471】

実施例82

【化229】



トランス-N²-[4-（4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ）-シクロヘキシルメチル]-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0472】

ステップA：トランス-N²-（4-アミノ-シクロヘキシルメチル）-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

実施例3のステップCで得られたトランス-{4-[（4-ジメチルアミノ-キナゾリ-2-イルアミノ）-メチル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸ベンジルエステル (330 mg, 0.76 mmol) のMeOH (3.3 mL) 溶液に、10%Pd/C (33 mg) を加えた。この混合物を室温で、水素雰囲気下に25時間攪拌し、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc) により精製すると、トランス-N²-（4-アミノ-シクロヘキシルメチル）-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (250 mg, 98%) が淡黄色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 300, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.40-7.55 (m, 2 H), 6.95-7.07 (m, 1 H), 4.86-5.02 (m, 1 H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.53-2.70 (m, 1 H), 1.77-1.98 (m, 4 H), 0.93-1.64 (m, 7 H).

【0473】

ステップB：トランス-N²-[4-（4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ）-シクロヘキシルメチル]-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

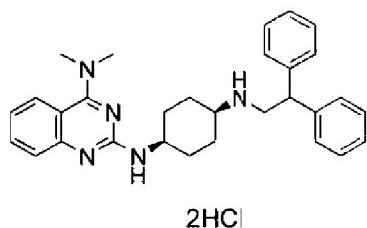
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 552, M (遊離型) + ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.21 (s, 1 H), 10.03 (brs, 2 H), 8.34-8.47 (m, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.38-7.71 (m, 4 H), 7.20-7.34 (m, 1 H), 4.03-4.20 (m, 2 H), 3.51 (s, 6 H), 3.28-3.42 (m, 2 H), 2.65-2.92 (m, 1 H), 2.16-2.35 (m, 2 H), 1.86-2.05 (m, 2 H), 1.56-1.83 (m, 3 H), 0.89-1.16 (m, 2 H).

【0474】

実施例83

【化230】



シス-N²-[4-(2,2-ジフェニルエチルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩

【0475】

ステップA：シス-N²-[4-(2,2-ジフェニルエチルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩の合成

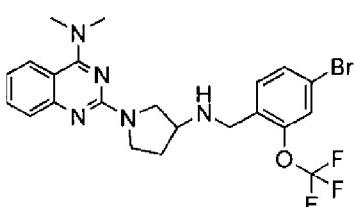
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 466, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.60 (brs, 1 H), 8.76-9.28 (m, 3 H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.59-7.71 (m, 2 H), 7.14-7.51 (m, 1 H), 5.00 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.30-4.40 (m, 1 H), 3.72 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.51 (s, 6 H), 3.19-3.43 (m, 1 H), 1.85-2.31 (m, 6 H), 1.52-1.76 (s, 2 H).

【0476】

実施例84

【化231】



2HCl

{2-[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-キナゾリン-4-イル}-ジメチル-アミン二塩酸塩

【0477】

ステップA：[2-(3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-ジメチル-アミンの合成

実施例81のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 258, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.41-7.57 (m, 2 H), 6.93-7.06 (m, 1 H), 3.61-4.02 (m, 4 H), 3.40 (dd, J = 11.0, 4.97 Hz, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 2.09-2.30 (m, 1 H), 1.68-1.87 (m, 1 H), 1.22-1.63 (m, 2 H).

【0478】

ステップB：{2-[3-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-キナゾリン-4-イル}-ジメチル-アミン二塩酸塩の合成

実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

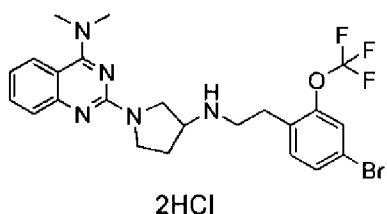
ESI MS m/e 510, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.61 (m, 2 H), 7.61-7.96 (m, 2 H), 7.33-7.57 (m, 2 H), 7.17-7.31 (m, 1 H), 4.42-4.64 (m, 2 H),

4.34 (s, 2 H), 3.58-4.24 (m, 3 H), 3.46 (s, 6 H), 2.81 (brs, 1 H), 2.31-2.60 (m, 1 H).

【0479】

実施例85

【化232】



(2-{3-[2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-ピロリジン-1-イル}-キナゾリン-4-イル)-ジメチル-アミン二塩酸塩
【0480】

ステップA：(2-{3-[2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-ピロリジン-1-イル}-キナゾリン-4-イル)-ジメチル-アミン二塩酸塩の合成

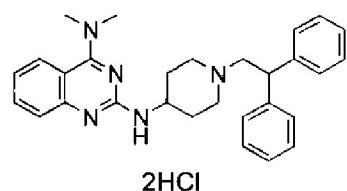
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 524, M (遊離型) H^+ ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15-8.53 (m, 1 H), 7.70-7.93 (m, 1 H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.11-7.46 (m, 4 H), 3.60-4.70 (m, 5 H), 3.45 (s, 6 H), 3.04-3.59 (m, 4 H), 2.29-2.98 (m, 2 H).

【0481】

実施例86

【化233】



$\text{N}^2-[1-(2,2-\text{ジフェニル}-\text{エチル})-\text{ピペリジン}-4-\text{イル}]-\text{N}^4$, N^4 -ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩
【0482】

ステップA： $\text{N}^2-[1-(2,2-\text{ジフェニル}-\text{エチル})-\text{ピペリジン}-4-\text{イル}]-\text{N}^4$, N^4 -ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩の合成

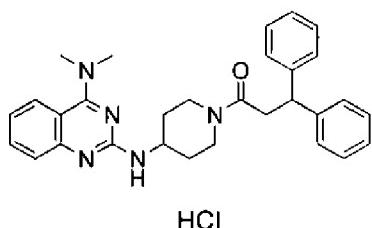
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 452, M (遊離型) $+ \text{H}^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.54 (brs, 1 H), 12.42 (s, 1 H), 9.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.66-7.74 (m, 1 H), 7.40-7.54 (m, 5 H), 7.27-7.39 (m, 5 H), 7.14-7.26 (m, 2 H), 5.17 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 4.39-4.56 (m, 1 H), 3.70-3.87 (m, 2 H), 3.34-3.60 (m, 7 H), 3.07-3.25 (m, 2 H), 2.55-2.87 (m, 2 H), 1.61-1.94 (m, 4 H).

【0483】

実施例87

【化234】



1-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-ビペリジン-1-イル]-3, 3-ジフェニルプロパン-1-オン塩酸塩

【0484】

ステップA： 1-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-ビペリジン-1-イル]-3, 3-ジフェニルプロパン-1-オン塩酸塩の合成

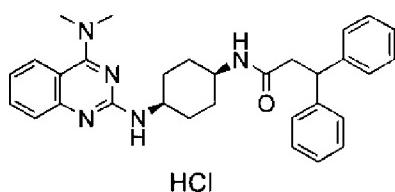
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 502, M (遊離型) + Na⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.45 (brs, 1 H), 8.73 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.61-7.70 (m, 1 H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.25-7.39 (m, 11 H), 4.67 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.97-4.14 (m, 2 H), 3.70-3.89 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 3.13-3.30 (m, 2 H), 2.99-3.12 (m, 2 H), 1.31-1.99 (m, 4 H).

【0485】

実施例88

【化235】



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-3, 3-ジフェニルプロピオニアミド塩酸塩

【0486】

ステップA： シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-3, 3-ジフェニルプロピオニアミド塩酸塩の合成

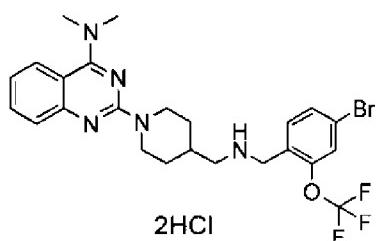
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 494, M (遊離型) + H⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.20 (s, 1 H), 8.77 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.60-7.69 (m, 1 H), 7.53 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 7.12-7.33 (m, 11 H), 5.72 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.57 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.11-4.23 (m, 1 H), 3.72-3.87 (m, 1 H), 3.49 (s, 6 H), 2.88 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 1.47-1.85 (m, 8 H).

【0487】

実施例89

【化236】



(2-(4-[2-[(4-bromo-2-trifluoromethylphenyl)amino]ethyl]cyclohexyl)-N,N-dimethyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperazinecarboxamide dihydrochloride

【0488】

ステップA： [2-(4-アミノメチル-1-ペリジン-4-イル)-キナゾリン-4-イル]-ジメチルアミン二塩酸塩の合成

実施例64のステップAの手順を使用し、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 286, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.42-7.52 (m, 1 H), 7.23-7.36 (m, 1 H), 6.94-7.07 (m, 1 H), 4.94 (d, J = 12.7 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.74-3.01 (m, 2 H), 2.61 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.46-1.99 (m, 4 H), 1.01-1.39 (m, 3 H).

【0489】

ステップB： (2-(4-[2-[(4-bromo-2-trifluoromethylphenyl)amino]ethyl]cyclohexyl)-N,N-dimethyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperazinecarboxamide dihydrochlorideの合成

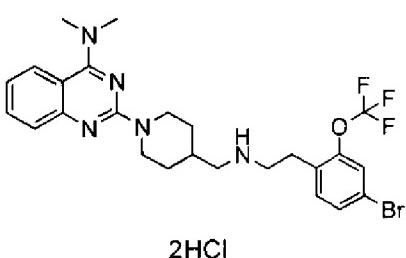
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 538, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.36-7.41 (m, 1 H), 7.24-7.34 (m, 1 H), 5.01 (brs, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.49 (s, 6 H), 3.05-3.37 (m, 2 H), 2.44-2.92 (m, 3 H), 1.82-2.37 (m, 2 H), 1.14-1.62 (m, 2 H).

【0490】

実施例90

【化237】



[2-(4-{[2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-ペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-ジメチルアミン二塩酸塩

【0491】

ステップA： [2-(4-{[2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-ペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-ジメチルアミン二塩酸塩の合成

実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 552, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.63 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.79-7.97 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.58-7.73 (m, 1 H), 7.19-7.48 (m, 4 H), 5.02 (brs, 2 H), 3.49 (s, 6 H), 2.82-3.69 (m, 6 H), 1.98-2.79 (m, 5 H), 1.52 (brs, 2 H).

【0492】

実施例9 1

【化238】



N² - {1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イル} - N⁴, N⁴ - ジメチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン二塩酸塩

【0493】

ステップA: N² - {1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イル} - N⁴, N⁴ - ジメチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン二塩酸塩の合成

実施例3 7のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 538, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.61 (brs, 1 H), 12.43 (s, 1 H), 9.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.65-7.76 (m, 1 H), 7.28-7.52 (m, 5 H), 4.48-4.62 (m, 1 H), 3.12-3.73 (m, 14 H), 2.68-2.92 (m, 2 H), 1.96-2.13 (m, 2 H).

【0494】

実施例9 2

【化239】



N² - [1 - (3, 3 - ジフェニル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - N⁴, N⁴ - ジメチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン二塩酸塩

【0495】

ステップA: N² - [1 - (3, 3 - ジフェニル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - N⁴, N⁴ - ジメチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン二塩酸塩の合成

実施例7 2のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

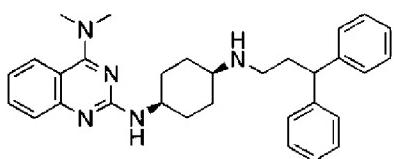
ESI MS m/e 466, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (s, 1 H), 12.26 (brs, 1 H), 9.87 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.65-7.74 (m, 1 H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.13-7.37 (m, 11 H), 4.44-4.60 (m, 1 H), 3.98 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 3.28-3.65 (m, 10 H), 2.93-3.09 (m, 2 H), 2.63-2.88 (m, 4

H), 1.84-2.02 (m, 2 H).

【0496】

実施例93

【化240】



2HCl

シス-N²-[4-(3,3-ジフェニルプロピルアミノ)-シクロヘキシリ]-N⁴, N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0497】

ステップA： シス-N²-[4-(3,3-ジフェニルプロピルアミノ)-シクロヘキシリ]-N⁴, N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

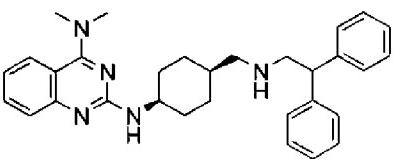
実施例72のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 480, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.58 (s, 1 H), 9.53 (s, 2 H), 8.58 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.08-7.33 (m, 11 H), 4.18-4.33 (m, 1 H), 4.11 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 3.16 (brs, 1 H), 2.96 (brs, 2 H), 2.64-2.84 (m, 2 H), 1.87-2.25 (m, 6 H), 1.53-1.75 (m, 2 H).

【0498】

実施例94

【化241】



2HCl

シス-N²-{4-[{(2,2-ジフェニルエチルアミノ)-メチル}-シクロヘキシリ]-N⁴, N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0499】

ステップA： シス-N²-{4-[{(2,2-ジフェニルエチルアミノ)-メチル}-シクロヘキシリ]-N⁴, N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

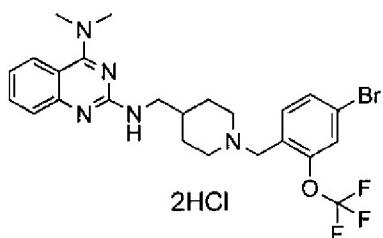
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 480, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.78 (s, 1 H), 8.94 (brs, 2 H), 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.60-7.69 (m, 1 H), 7.44-7.58 (m, 2 H), 7.18-7.42 (m, 9 H), 4.91 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.19-4.34 (m, 1 H), 3.61-3.76 (m, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 2.81-2.97 (m, 2 H), 2.04-2.19 (m, 1 H), 1.74-1.91 (m, 2 H), 1.45-1.69 (m, 6 H).

【0500】

実施例95

【化242】



$N^2 - [1 - (4\text{-ブロモ}-2\text{-トリフルオロメトキシ-ベンジル})\text{-ピペリジン-4-イルメチル}] - N^4$, $N^4\text{-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩}$

【0501】

ステップA: N^4 , $N^4\text{-ジメチル-}N^2\text{-ピペリジン-4-イルメチル-キナゾリ}\text{ン-2, 4-ジアミンの合成}$

実施例8 1のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 408, $M + Na^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.39-7.59 (m, 2 H), 6.96-7.12 (m, 1 H), 4.79-5.11 (m, 1 H), 3.94-4.31 (m, 2 H), 3.42 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.70 (t, $J = 12.1$ Hz, 2 H), 1.63-1.92 (m, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 0.99-1.37 (m, 2 H).

【0502】

ステップB: $N^2 - [1 - (4\text{-ブロモ}-2\text{-トリフルオロメトキシ-ベンジル})\text{-ピペリジン-4-イルメチル}] - N^4$, $N^4\text{-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成}$

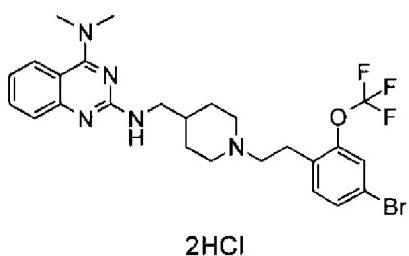
実施例3 7のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 538, M (遊離型) + H^+ ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.13 (s, 1 H), 12.69 (brs, 1 H), 8.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.45-7.73 (m, 4 H), 7.22-7.33 (m, 1 H), 4.10-4.24 (m, 2 H), 3.36-3.67 (m, 10 H), 2.61-2.86 (m, 2 H), 1.80-2.33 (m, 5 H).

【0503】

実施例9 6

【化243】



$N^2 - \{1 - [2 - (4\text{-ブロモ}-2\text{-トリフルオロメトキシ-フェニル})\text{-エチル}]\text{-ピペリジン-4-イルメチル}\} - N^4$, $N^4\text{-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩}$

【0504】

ステップA: $N^2 - \{1 - [2 - (4\text{-ブロモ}-2\text{-トリフルオロメトキシ-フェニル})\text{-エチル}]\text{-ピペリジン-4-イルメチル}\} - N^4$, $N^4\text{-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成}$

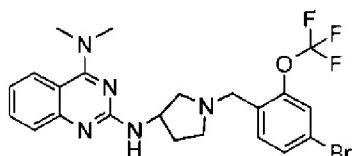
実施例3 7のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 552, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.16 (brs, 1 H), 8.74 (m, 1 H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.22-7.46 (m, 5 H), 3.44-3.71 (m, 10 H), 3.26-3.39 (m, 2 H), 3.01-3.15 (m, 2 H), 2.63-2.86 (m, 2 H), 1.87-2.33 (m, 5 H).

【0505】

実施例97

【化244】



2HCl

N²-[1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジル)-ピロリジン-3-イル]-N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0506】

ステップA: N²- (1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(5.1 g、28.9 mmol)および1-ベンジル-ピロリジン-3-イルアミン(5.1 g、28.9 mmol)からなるBuOH(8 mL)中の混合物を、還流下に26時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカゲル、ヘキサン中の10%から16%EtOAc)により精製すると、N²- (1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン(3.37 g、50%)が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 348, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.18-7.38 (m, 5 H), 7.02 (ddd, J = 8.3, 6.3, 1.9 Hz, 1 H), 5.30 (brs, 1 H), 4.59-4.75 (m, 1 H), 3.63 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.88 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1 H), 2.70-2.81 (m, 1 H), 2.28-2.60 (m, 3 H), 1.64-1.78 (m, 1 H).

【0507】

ステップB: N⁴, N⁴-ジメチル-N²-ピロリジン-3-イルキナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

N²- (1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-N⁴-ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン(3.3 g、9.5 mmol)のMeOH(33 mL)溶液に、Pd(OH)₂(660 mg)を加えた。この混合物を室温で、水素雰囲気下に13時間攪拌し、さらに50°Cで6時間攪拌した。この混合物を沪過し、濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー(NH-シリカゲル、CHCl₃中の1%から3%MeOH)により精製すると、N⁴, N⁴-ジメチル-N²-ピロリジン-3-イルキナゾリン-2, 4-ジアミン(2.3 g、93%)が黄色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 258, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.42-7.54 (m, 2 H), 7.03 (ddd, J = 8.3, 6.4, 1.8 Hz, 1 H), 5.03 (brs, 1 H), 4.52 (brs, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 2.83-3.24 (m, 4 H), 1.97-2.30 (m, 2 H), 1.57-1.77 (m, 1 H).

【0508】

ステップC: N²- [1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジル)-

ピロリジン-3-イル] -N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

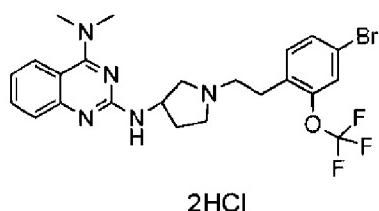
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 510, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.22 (brs, 1 H), 12.87 (s, 1 H), 9.68 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.43-7.63 (m, 3 H), 7.28-7.38 (m, 1 H), 4.94-5.15 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.00-4.17 (m, 1 H), 3.26-3.82 (m, 8 H), 3.00-3.16 (m, 1 H), 2.59-2.82 (m, 1 H), 2.18-2.37 (m, 1 H).

【0509】

実施例98

【化245】



N² - {1 - [2 - (4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル) -エチル] -ピロリジン-3-イル} -N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0510】

ステップA: N² - {1 - [2 - (4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル) -エチル] -ピロリジン-3-イル} -N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

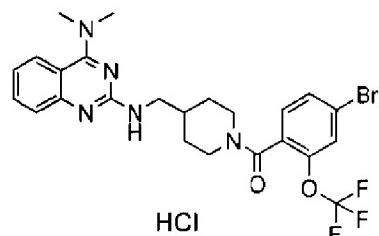
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 524, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.61-9.78 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.29-7.47 (m, 4 H), 4.89-5.12 (m, 1 H), 4.07-4.28 (m, 1 H), 2.99-3.97 (m, 13 H), 2.55-2.79 (m, 1 H), 2.22-2.42 (m, 1 H).

【0511】

実施例99

【化246】



1 - (4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル) -1 - {4 - [(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -ピペリジン-1-イル} -メタノン塩酸塩

【0512】

ステップA: 1 - (4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル) -1 - {4 - [(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ) -メチル] -ピペリジン-1

-イル} -メタノン塩酸塩の合成

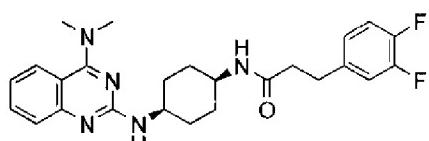
実施例4 7のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 552, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.44 (brs, 1 H), 8.53-8.77 (m, 1 H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.43-7.61 (m, 3 H), 7.19-7.37 (m, 1 H), 4.69-4.85 (m, 1 H), 3.20-3.63 (m, 10 H), 2.61-3.13 (m, 2 H), 1.76-2.14 (m, 3 H), 1.08-1.48 (m, 2 H).

【0513】

実施例100

【化247】



HCl

シス-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリル]-プロピオンアミド塩酸塩

【0514】

ステップA： シス-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリル]-プロピオンアミド塩酸塩の合成

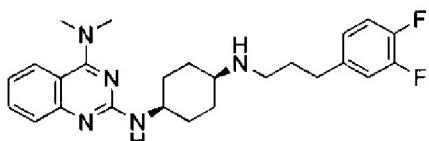
実施例4 7のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 454, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.05 (s, 1 H), 8.87 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 1 H), 6.88-7.09 (m, 3 H), 5.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.26 (brs, 1 H), 3.91 (brs, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.61-1.93 (brs, 8 H).

【0515】

実施例101

【化248】



2HCl

シス-N²-{4-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピルアミノ]-シクロヘキシリル}-N⁴,N⁴-ジメチルキナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩

【0516】

ステップA： シス-N²-{4-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピルアミノ]-シクロヘキシリル}-N⁴,N⁴-ジメチルキナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩の合成

実施例7 2のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

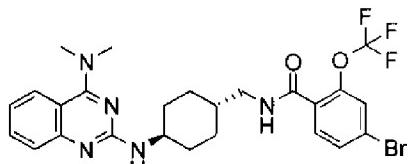
ESI MS m/e 440, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.62 (s, 1 H), 9.54 (s, 2 H), 8.72 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.62-7.70 (m, 1

H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.24-7.33 (m, 1 H), 6.90-7.06 (m, 3 H), 4.29 (br s, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.00-3.42 (m, 3 H), 2.67-2.81 (m, 2 H), 1.93-2.43 (m, 8 H), 1.60-1.80 (m, 2 H).

【0517】

実施例102

【化249】



HCl

トランス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

【0518】

ステップA：N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

実施例81のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 300, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.00 (ddd, J = 8.4, 6.3, 1.9 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.82-3.94 (m, 1 H), 3.24 (s, 6 H), 2.56 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.14-2.28 (m, 2 H), 1.78-1.92 (m, 2 H), 0.95-1.42 (m, 7 H).

【0519】

ステップB：トランス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩の合成

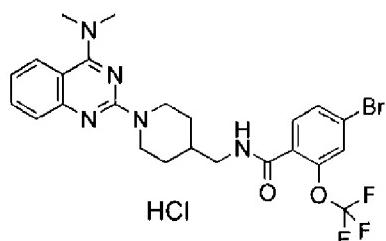
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 566, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.48 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.83-7.94 (m, 2 H), 7.43-7.69 (m, 4 H), 7.20-7.29 (m, 1 H), 6.49-6.62 (m, 1 H), 3.72-3.93 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 3.39 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.09-2.22 (m, 2 H), 1.85-1.98 (m, 2 H), 1.37-1.69 (m, 3 H), 1.08-1.28 (m, 2 H).

【0520】

実施例103

【化250】



4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

【0521】

ステップA：4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ビペリジン-4-イルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩の合成

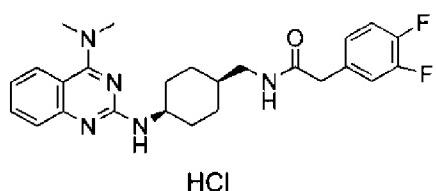
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 552, M (遊離型) + ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.50 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.62-7.71 (m, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.87 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 6.77-6.87 (m, 1 H), 3.30-3.55 (m, 10 H), 2.96-3.27 (m, 2 H), 1.89-2.15 (m, 3 H), 1.28-1.57 (m, 2 H).

【0522】

実施例104

【化251】



シス-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-アセトアミド塩酸塩

【0523】

ステップA：シス-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-アセトアミド塩酸塩の合成

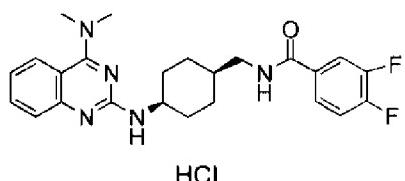
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 454, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (s, 1 H), 9.08 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.32-7.41 (m, 1 H), 7.12-7.31 (m, 3 H), 6.97-7.08 (m, 1 H), 4.35-4.48 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.52 (s, 6 H), 3.28-3.36 (m, 2 H), 1.42-2.05 (m, 9 H).

【0524】

実施例105

【化252】



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-3,4-ジフルオロベンズアミド塩酸塩

【0525】

ステップA：シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-3,4-ジフルオロベンズアミド塩酸塩の合成

実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 440, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.89 (s, 1 H), 9.11

(d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.88 (m, 3 H), 7.64 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.2$ Hz, 1 H), 7.49 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1 H), 7.18-7.29 (m, 2 H), 6.96-7.07 (m, 1 H), 4.29-4.44 (m, 1 H), 3.51 (s, 8 H), 1.55-2.02 (m, 9 H).

【0526】

実施例106

【化253】



シス- N^2 -{(4-{[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-シクロヘキシリ)- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0527】

ステップA： シス- N^2 -{(4-{[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-シクロヘキシリ)- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

実施例72のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 440, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.43 (s, 1 H), 9.64 (brs, 2 H), 8.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.97-7.17 (m, 3 H), 4.24-4.37 (m, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.30-3.44 (m, 2 H), 2.94-3.25 (m, 4 H), 1.57-2.28 (m, 9 H).

【0528】

実施例107

【化254】



シス- N^2 -{(4-{[(3,4-ジフルオロベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ}- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0529】

ステップA： シス- N^2 -{(4-{[(3,4-ジフルオロベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ}- N^4 , N^4 -ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

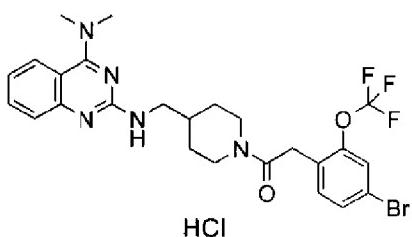
実施例72のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 426, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 2 H), 8.44 (m, 1 H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.72-7.88 (m, 2 H), 7.27-7.61 (m, 4 H), 4.11-4.31 (m, 3 H), 3.48 (s, 6 H), 2.81 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 1.32-2.03 (m, 9 H).

【0530】

実施例108

【化255】



2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-1-{4-[^{(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン塩酸塩}

【0531】

ステップA： 2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-1-{4-[^{(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン塩酸塩の合成}

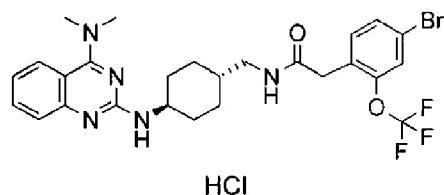
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 566, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.48 (s, 1 H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.53-7.70 (m, 2 H), 7.37-7.44 (m, 2 H), 7.20-7.32 (m, 2 H), 4.59-4.72 (m, 1 H), 3.80-3.94 (m, 1 H), 3.68 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.25-3.58 (m, 8 H), 2.94-3.12 (m, 1 H), 2.50-2.68 (m, 1 H), 1.75-2.03 (m, 3 H), 1.06-1.32 (m, 2 H).

【0532】

実施例109

【化256】



トランス-2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-アセトアミド

【0533】

ステップA： トランス-2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-アセトアミドの合成

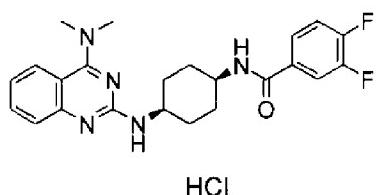
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 580, M (遊離型) + ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.87-7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.52-7.66 (m, 2 H), 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.20-7.33 (m, 2 H), 5.85-5.98 (m, 1 H), 3.70-3.91 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 3.16 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.03-2.20 (m, 2 H), 1.28-1.88 (m, 5 H), 0.96-1.18 (m, 2 H).

【0534】

実施例110

〔4257〕



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-3,4-ジフルオロベンズアミド塩酸塩

〔0535〕

ステップA： シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-3,4-ジフルオロベンズアミド塩酸塩の合成

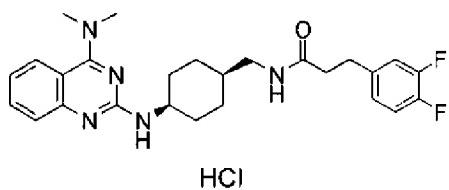
実施例4 7のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 448, M (遊離型) + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.01 (s, 1 H), 8.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.55–7.79 (m, 4 H), 7.49–7.54 (m, 1 H), 7.15–7.32 (m, 2 H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.30–4.41 (m, 1 H), 4.03–4.22 (m, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 1.67–2.07 (m, 8 H).

【0536】

实施例111

【4k258】



シス-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノキナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリルメチル]-プロピオンアミド塩酸塩

【0537】

ステップA： シス-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-プロピオニアミド塩酸塩の合成

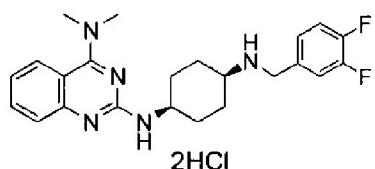
実施例4 7のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 468, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.70 (s, 1 H), 9.00 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.11–7.31 (m, 2 H), 6.84–7.06 (m, 3 H), 4.32–4.44 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 3.26–3.33 (m, 2 H), 2.96 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.34–1.94 (m, 9 H).

【0538】

塞施例112

【化259】



シス-N²-[4-(3,4-ジフルオロベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0539】

ステップA： シス-N²-[4-(3,4-ジフルオロベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

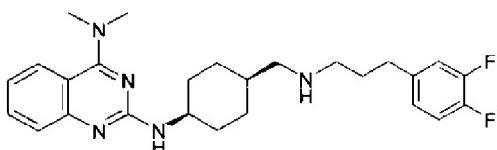
実施例72のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 434, M (遊離型) + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (s, 1 H), 9.50 (brs, 2 H), 8.31-8.40 (m, 1 H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.73-7.90 (m, 2 H), 7.29-7.60 (m, 4 H), 4.04-4.28 (m, 3 H), 3.46 (s, 6 H), 3.06-3.22 (m, 1 H), 1.61-2.10 (m, 8 H).

【0540】

実施例113

【化260】



シス-N²-{(4-{[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-プロピルアミノ]-メチル}-シクロヘキシリ)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩

【0541】

ステップA： シス-N²-{(4-{[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-プロピルアミノ]-メチル}-シクロヘキシリ)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二塩酸塩の合成

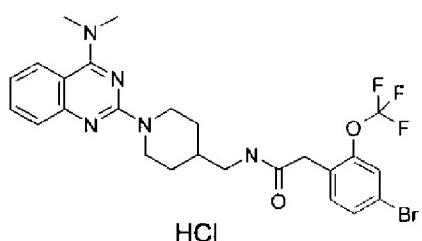
実施例72のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 454, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.50 (s, 1 H), 9.43 (brs, 2 H), 8.60 (d, J = 7.93 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.65 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.23-7.30 (m, 1 H), 6.91-7.08 (m, 3 H), 4.22-4.34 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 2.87-3.07 (m, 4 H), 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 1.53-2.43 (m, 11 H).

【0542】

実施例114

【化261】



2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アセトアミド塩酸塩

【0543】

ステップA： 2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アセトアミド塩酸塩の合成

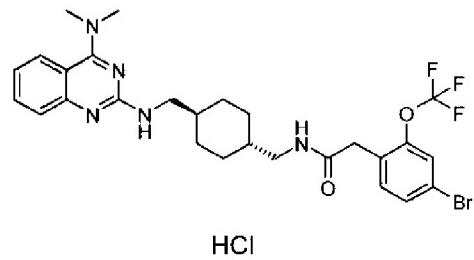
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 588, M (遊離型) + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.32 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.65 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.23-7.42 (m, 4 H), 6.59-6.69 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.48 (s, 7 H), 2.90-3.37 (m, 5 H), 1.78-2.08 (m, 3 H), 1.19-1.46 (m, 2 H).

【0544】

実施例115

【化262】



トランス-2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-{4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-アセトアミド塩酸塩

【0545】

ステップA： トランス-2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-{4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-アセトアミド塩酸塩の合成

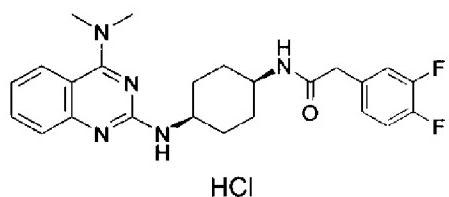
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 616, M (遊離型) + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37-8.49 (m, 1 H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.53-7.68 (m, 2 H), 7.40-7.45 (m, 2 H), 7.20-7.32 (m, 2 H), 5.60-5.71 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 3.35 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.08 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 0.77-2.00 (m, 10 H).

【0546】

実施例116

【化263】



シス-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-アセトアミド塩酸塩

【0547】

ステップA：シス-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-アセトアミド塩酸塩の合成

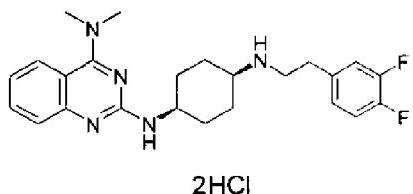
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 440, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.01 (s, 1 H), 8.85 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.65 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.95-7.33 (m, 4 H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.19-4.34 (m, 1 H), 3.82-4.01 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 3.47 (s, 2 H), 1.61-2.01 (m, 8 H).

【0548】

実施例117

【化264】



シス-N²-{4-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシリ}-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩

【0549】

ステップA：シス-N²-{4-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチルアミノ]-シクロヘキシリ}-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二塩酸塩の合成

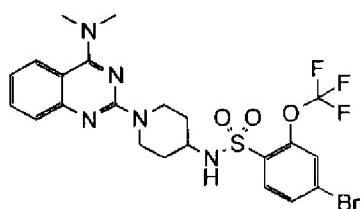
実施例72のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 426, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.51 (s, 1 H), 9.70 (brs, 2 H), 8.67 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.97-7.22 (m, 3 H), 4.34 (brs, 1 H), 3.53 (s, 6 H), 3.12-3.41 (m, 5 H), 1.62-2.40 (m, 8 H).

【0550】

実施例118

[4265]



4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

[0551]

ステップA： [2-(4-アミノ-ビペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-ジメチル-アミンの合成

1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミン(2.00g、10.5mmol)のTHF(20mL)溶液に、(Boc)₂O(2.52g、11.5mmol)を加えた。この混合物を室温で40分間攪拌し、濃縮した。残留物のMeOH(20mL)溶液に、20%Pd(OH)₂(400mg)を加えた。この混合物を室温で、水素雰囲気下に20時間攪拌した。さらに、20%Pd(OH)₂(400mg)を加え、この混合物を室温で、水素雰囲気下に7時間、50℃で4.5時間、さらに室温で12時間攪拌し、セライトパッドで沪過し、濃縮すると、白色の固体が得られた。実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(1.10g、5.30mmol)および前記の固体(1.27g、6.34mmol)からなる2-プロパンオール(11mL)中の混合物を還流下に20時間攪拌した。沪過により沈殿物を集め、2-プロパンオールで洗浄し、CHCl₃中の50%MeOH(60mL)に溶かした。この溶液を飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をCHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(NH₄シリカゲル、EtOAcからCHCl₃)により精製すると、[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-ジメチルアミン(864mg、68%)が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 272, M + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.45–7.55 (m, 2 H), 6.96–7.05 (m, 1 H), 4.83 (d, J = 13.4 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6H), 2.84–3.03 (m, 3 H), 1.85–1.95 (m, 2 H), 1.20–1.50 (m, 4 H).

[0552.]

ステップB: 4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

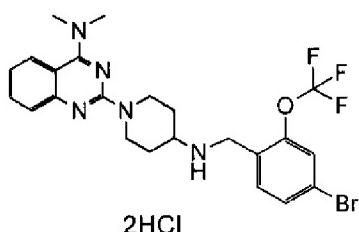
実施例20のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 574, M + H^+ ; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.39–7.61 (m, 4 H), 6.98–7.07 (m, 1 H), 4.60–4.81 (m, 3 H), 3.39–3.61 (m, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 2.98–3.08 (m, 2 H), 1.73–1.92 (m, 2 H), 1.33–1.54 (m, 2 H).

[0553]

寒施例119

【化266】



{2-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-ビペリジン-1-イル]-キナゾリン-4-イル}-ジメチルアミン二塩酸塩

【0554】

ステップA： {2-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-ビペリジン-1-イル]-キナゾリン-4-イル}-ジメチルアミン二塩酸塩の合成

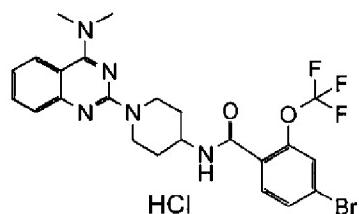
実施例37のステップBの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 524, M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.26-7.49 (m, 3 H), 5.13 (brs, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.08-3.60 (s, 9 H), 2.08-2.78 (m, 4 H).

【0555】

実施例120

【化267】



4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ビペリジン-4-イル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

【0556】

ステップA： 4-ブロモ-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ビペリジン-4-イル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩の合成

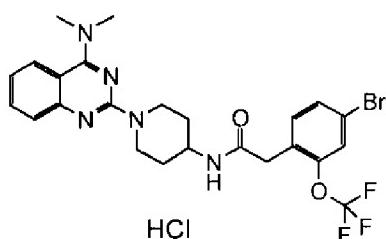
実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 560, M (遊離型) Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.68 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.80-7.91 (m, 2 H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.29 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.3 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.04 (brs, 2 H), 4.23-4.42 (m, 1 H), 3.27-3.61 (m, 8 H), 2.19-2.36 (m, 2 H), 1.57-1.81 (m, 2 H).

【0557】

実施例121

【化268】



2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド塩酸塩

【0558】

ステップA： 2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド塩酸塩の合成

実施例47のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 574, M (遊離型) + Na⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.08 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.56-7.68 (m, 2 H), 7.21-7.39 (m, 4 H), 4.70-5.10 (m, 2 H), 4.04-4.22 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.34-3.61 (m, 8 H), 1.59-2.19 (m, 4 H).

【0559】

実施例122～301

実施例15のステップAで得られたアミン (30 μmol) およびピリジン (120 μmol) のCH₂C₁₂ (400 μL) 溶液に、CH₂C₁₂ (200 μL) 中の適切な塩化スルホニル (60 μmol) を25°Cで加えた。同じ温度で20時間攪拌した後に、反応混合物を、乾燥N₂流により濃縮した。残留物を、CHC₁₃と飽和NH₄C₁水溶液との間に分配した。水性をCHC₁₃で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させた。乾燥N₂流により濃縮した後に、乾燥CHC₁₂ (600 μL) およびPSA (300 μL) を残留物に加えた。25°Cで20時間攪拌した後に、反応混合物を沪過し、フラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、CHC₁₃中の33%MeOH) により精製すると、所望の生成物が得られた。

【0560】

実施例302～588

実施例9のステップCまたは実施例64のステップAで得られたアミン (30 μmol) のCH₂C₁₂ (200 μL) 溶液に、CH₂C₁₂ (200 μL) 中のポリ(4-ビニルピリジン) (75 μL) およびCH₂C₁₂ 中の酸塩化物 (60 μmol) を25°Cで加えた。同じ温度で20時間攪拌した後に、反応混合物を沪過し、乾燥N₂流で濃縮した。残留物に、乾燥CH₂C₁₂ (600 μL) およびPSA (300 μL) を加えた。25°Cで20時間攪拌した後に、反応混合物を沪過し、フラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、CHC₁₃中の33%MeOH) により精製すると、所望の生成物が得られた。

【0561】

実施例589～1136

カルボン酸 (200 μL, 60 μmol) のCH₂C₁₂ (200 μL) 溶液に、CH₂C₁₂ (200 μL) 中の1-シクロヘキシル-3-メチルポリスチレンカルボジイミド (150 μL, 126 μmol) およびCH₂C₁₂ (200 μL) 中の実施例9のステップCまたは実施例64のステップAで得られたアミン (30 μmol) を25°Cで加えた。同じ温度で20時間攪拌した後に、反応混合物をNH-シリカゲルで沪過し、乾燥N₂流で濃縮した。残留物に、乾燥CH₂C₁₂ (700 μL) およびポリスチレン架橋されたベンズアルデヒド (75 μL, 60 μmol) を加えた。50°Cで20時間攪拌

した後に、反応混合物を沪過し、乾燥N₂流で濃縮すると、所望の生成物が得られた。

【0562】

実施例1137～1745

アミド生成物のTHF(200μL)溶液に、THF中の1Mのボラン-THF錯体(300μL、300μmol)を加えた。この混合物を80℃で1時間攪拌し、乾燥N₂流で濃縮した。残留物に、1MのHCl水溶液(300μL)およびTHF(300μL)を加えた。この混合物を80℃で1時間攪拌し、乾燥N₂流で濃縮した。残留物を、CHCl₃および2Mの水酸化ナトリウム水溶液の間で分配した。水層を、CHCl₃で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させた。この混合物を乾燥N₂流で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHCl₃中の2%から7%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、所望の生成物が得られた。

【0563】

実施例1746～2184

実施例9のステップCまたは実施例64のステップAで得られたアミン(36μmol)のMeOH(200μL)溶液に、MeOH(200μL)中のアルデヒド(30μm o l)およびAcOH(90μmol)を25℃で加えた。この反応混合物を、同じ温度で1時間攪拌した。この混合物に、MeOH(200μL)中のNaBH₃CN(120μmol)を加えた。同じ温度で20時間攪拌した後に、反応混合物を乾燥N₂流で濃縮した。残留物を、CHCl₃および2Mの水酸化ナトリウム水溶液の間で分配した。水層をCHCl₃で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄上で乾燥させた。この混合物を、乾燥N₂流で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHCl₃中の2%から7%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、所望の生成物が得られた。

【0564】

実施例2185～2328

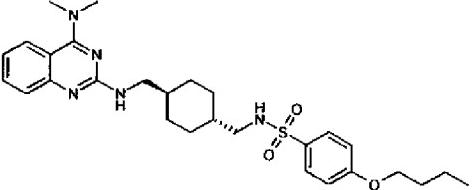
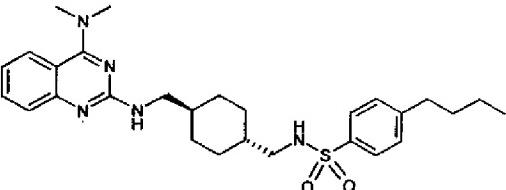
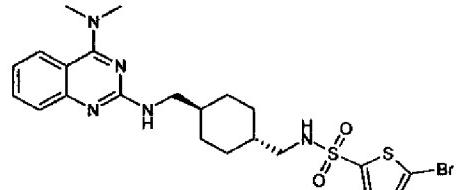
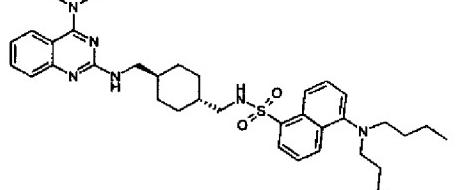
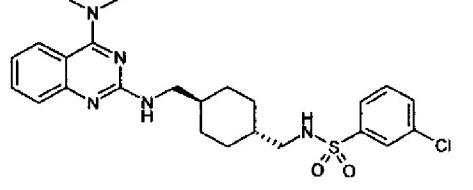
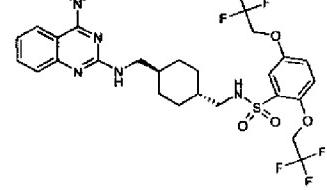
アルコール(35μmol)のCH₂Cl₂(200μL)溶液に、CH₂Cl₂(200μL)中のDess-Martinペルヨージナン(periodinane)(63μmol)を25℃で加え、反応混合物を同じ温度で20時間攪拌した。この反応混合物に、MeOH(200μL)およびAcOH(90μL)中の、実施例9のステップCまたは実施例64のステップAで得られたアミン(36μmol)を加え、この混合物を同じ温度で1時間攪拌した。この混合物に、MeOH(200μL)中のNaBH₃CN(120μmol)を加えた。同じ温度で20時間攪拌した後に、反応混合物を乾燥N₂流で濃縮した。残留物を、CHCl₃および2Mの水酸化ナトリウム水溶液の間で分配した。水層を、CHCl₃で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄上で乾燥させた。混合物を、乾燥N₂流で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHCl₃中の2%から7%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、所望の生成物が得られた。

【表1】

実施例番号	構造	APCI-MS
122		472 (M + H)
123		532 (M + H)
124		511 (M + H)
125		496 (M + H)
126		616 (M + H)
127		532 (M + H)

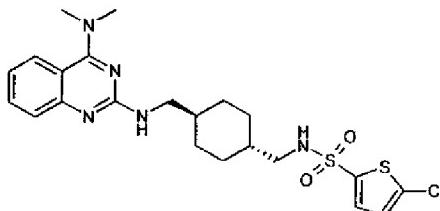
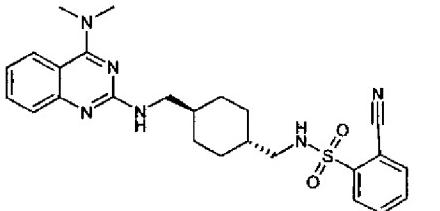
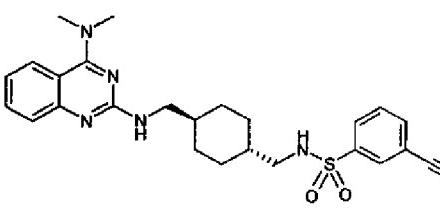
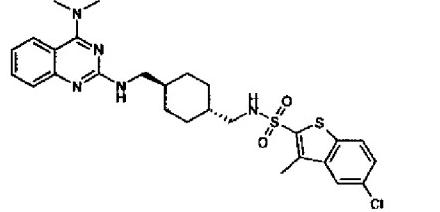
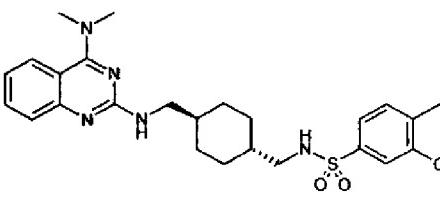
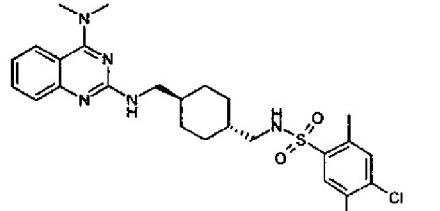
【表2】

(表のつづき)

128		526 (M + H)
129		510 (M + H)
130		538 (M + H)
131		631 (M + H)
132		488 (M + H)
133		650 (M + H)

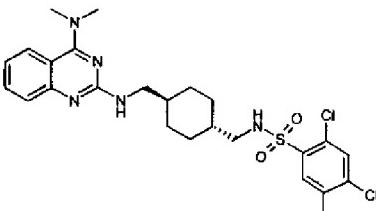
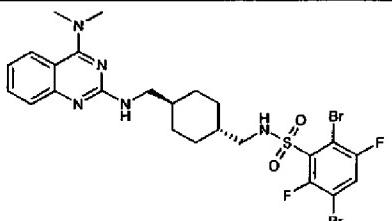
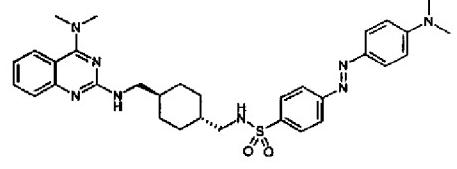
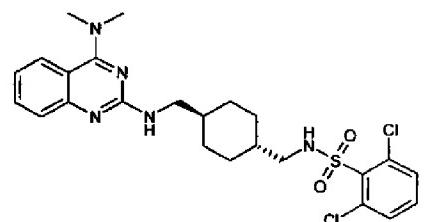
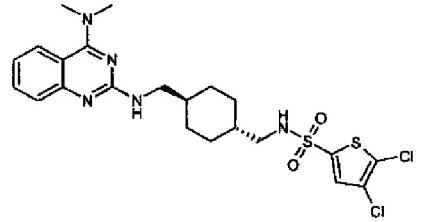
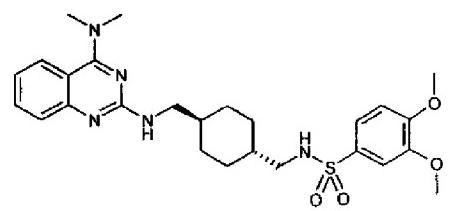
【表3】

(表のつづき)

134		494 (M + H)
135		479 (M + H)
136		479 (M + H)
137		558 (M + H)
138		502 (M + H)
139		516 (M + H)

【表4】

(表のつづき)

140		536 (M + H)
141		646 (M + H)
142		601 (M + H)
143		522 (M + H)
144		528 (M + H)
145		514 (M + H)

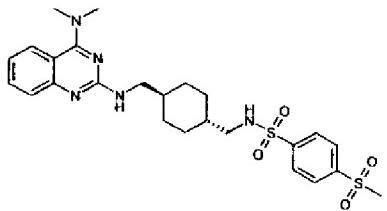
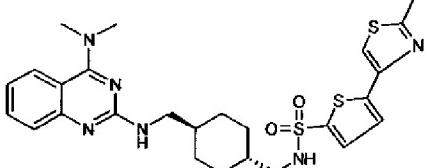
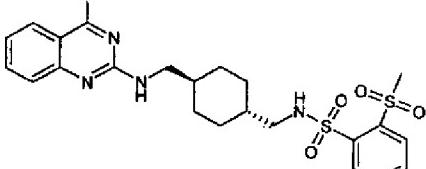
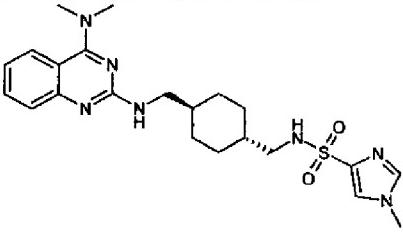
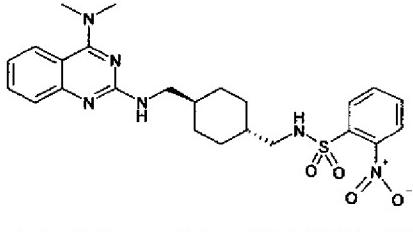
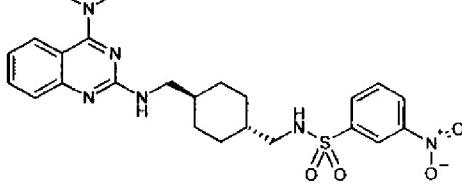
【表5】

(表のつづき)

146		482 (M + H)
147		527 (M + H)
148		496 (M + H)
149		484 (M + H)
150		513 (M + H)
151		529 (M + H)

【表6】

(表のつづき)

152		532 (M + H)
153		557 (M + H)
154		532 (M + H)
155		458 (M + H)
156		499 (M + H)
157		499 (M + H)

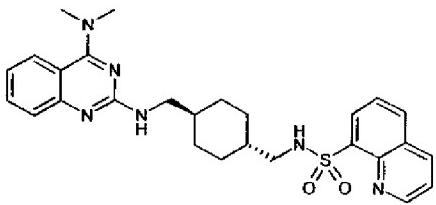
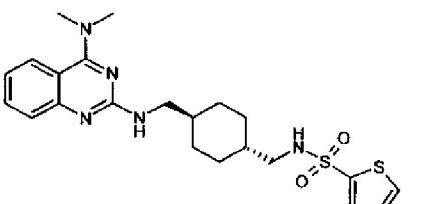
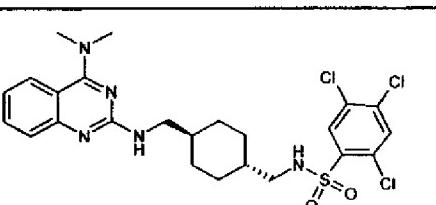
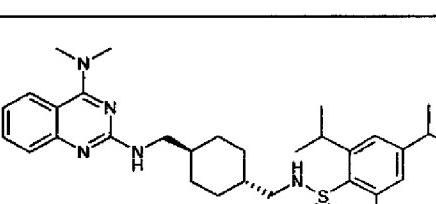
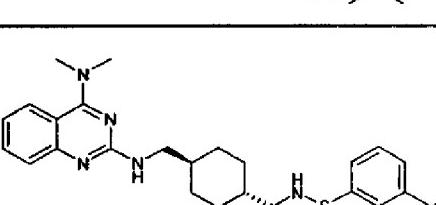
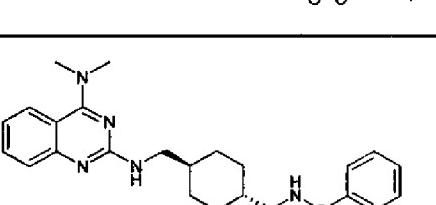
【表7】

(表のつづき)

158		499 ($M + H$)
159		567 ($M + H$)
160		490 ($M + H$)
161		544 ($M + H$)
162		580 ($M + H$)
163		558 ($M + H$)

【表8】

(表のつづき)

164		505 ($M + H$)
165		460 ($M + H$)
166		556 ($M + H$)
167		580 ($M + H$)
168		522 ($M + H$)
169		468 ($M + H$)

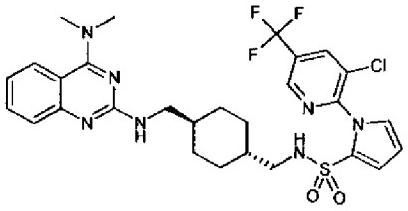
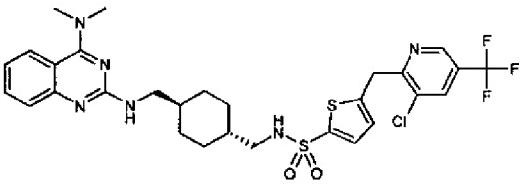
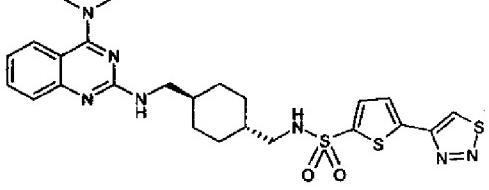
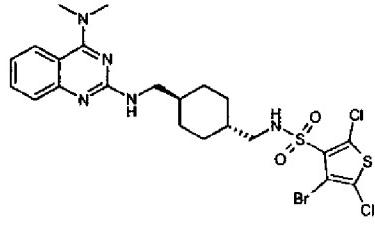
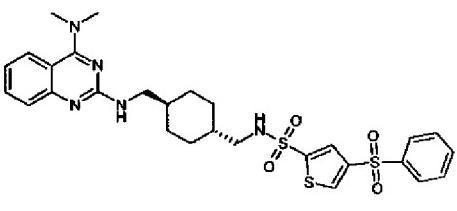
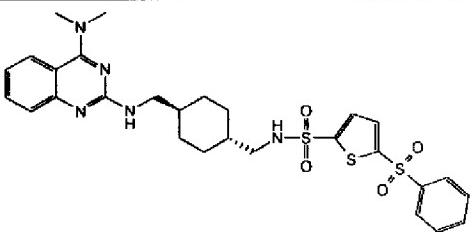
【表9】

(表のつづき)

170		480 (M + H)
171		468 (M + H)
172		595 (M + H)
173		605 (M + H)
174		522 (M + H)
175		482 (M + H)

【表10】

(表のつづき)

176		622 (M + H)
177		653 (M + H)
178		544 (M + H)
179		606 (M + H)
180		600 (M + H)
181		600 (M + H)

【表11】

(表のつづき)

182		567 (M + H)
183		572 (M + H)
184		572 (M + H)
185		506 (M + H)
186		473 (M + H)
187		472 (M + H)

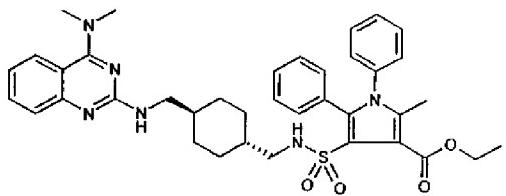
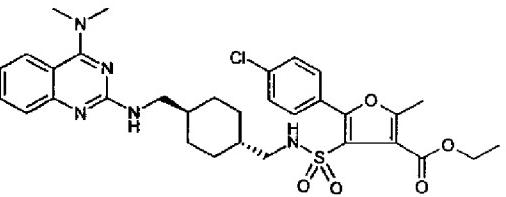
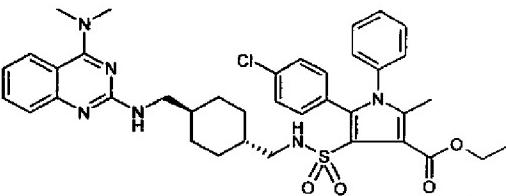
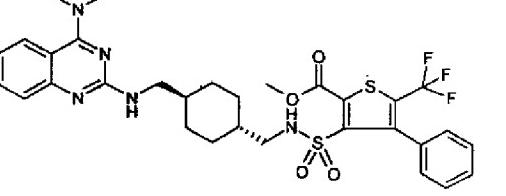
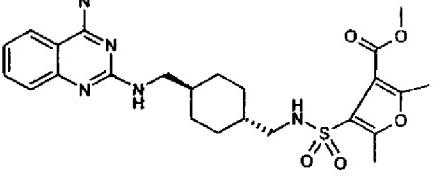
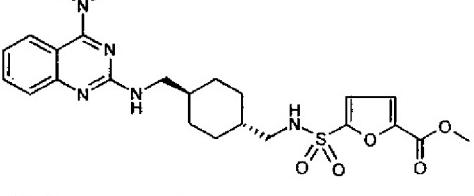
【表12】

(表のつづき)

188		518 (M + H)
189		627 (M + H)
190		548 (M + H)
191		608 (M + H)
192		472 (M + H)
193		514 (M + H)

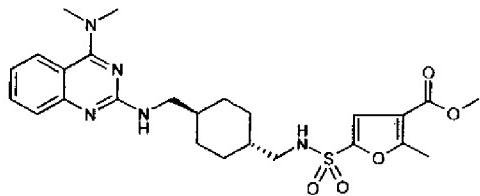
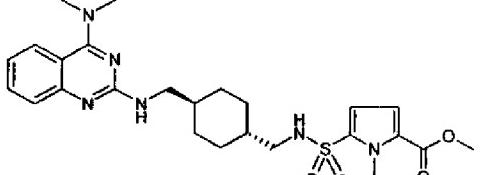
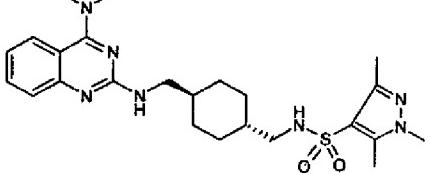
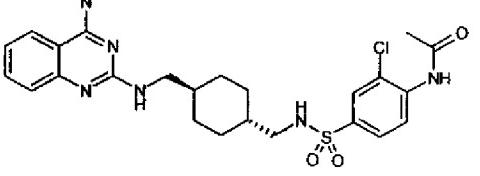
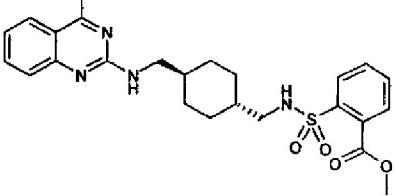
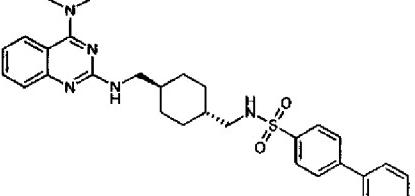
【表13】

(表のつづき)

194		681 (M + H)
195		640 (M + H)
196		715 (M + H)
197		662 (M + H)
198		530 (M + H)
199		502 (M + H)

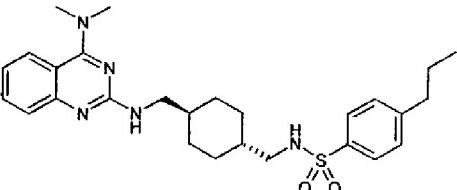
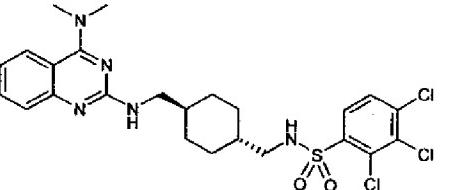
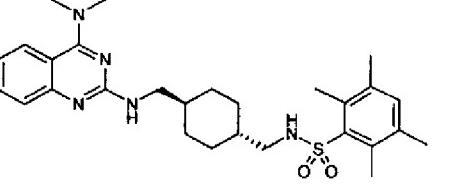
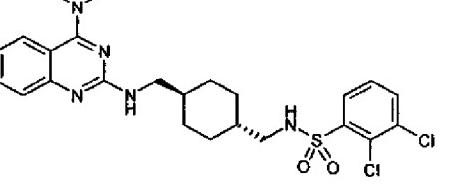
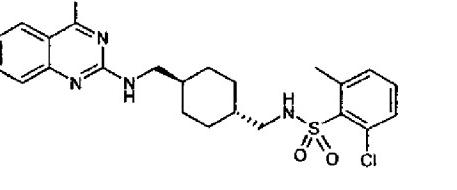
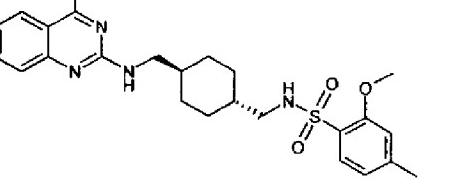
【表14】

(表のつづき)

200		516 (M + H)
201		515 (M + H)
202		486 (M + H)
203		545 (M + H)
204		512 (M + H)
205		530 (M + H)

【表15】

(表のつづき)

206		496 (M + H)
207		556 (M + H)
208		510 (M + H)
209		522 (M + H)
210		502 (M + H)
211		498 (M + H)

【表16】

(表のつづき)

212		502 (M + H)
213		506 (M + H)
214		484 (M + H)
215		568 (M + H)
216		526 (M + H)
217		524 (M + H)

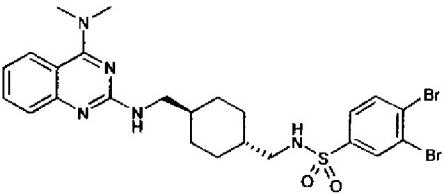
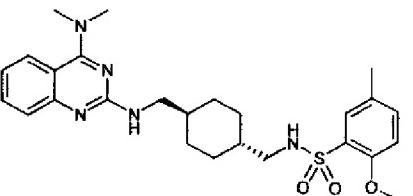
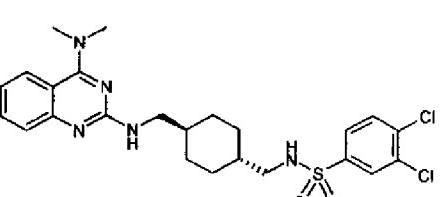
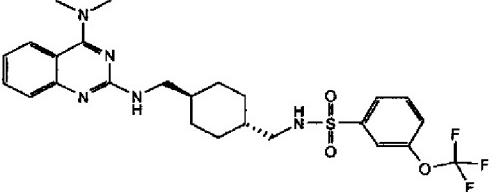
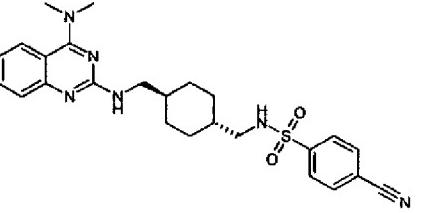
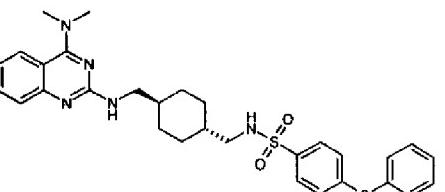
【表17】

(表のつづき)

218		562 (M + H)
219		486 (M + H)
220		524 (M + H)
221		649 (M + H)
222		601 (M + H)
223		490 (M + H)

【表18】

(表のつづき)

224		610 (M + H)
225		498 (M + H)
226		522 (M + H)
227		538 (M + H)
228		479 (M + H)
229		546 (M + H)

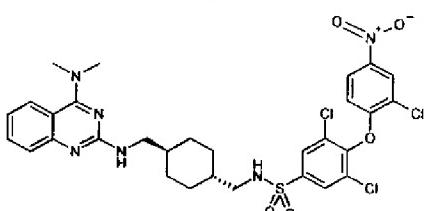
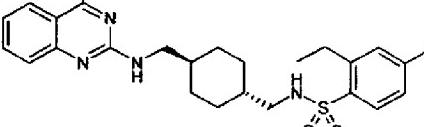
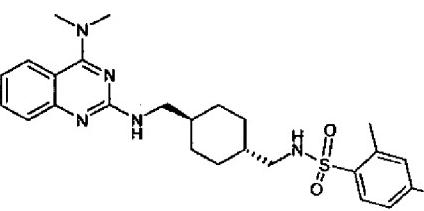
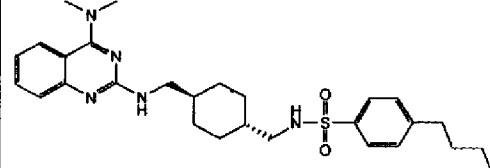
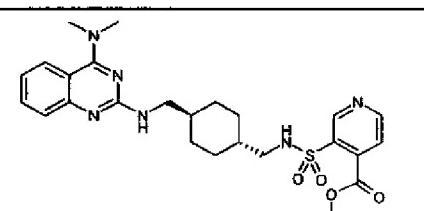
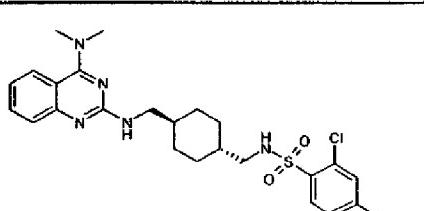
【表19】

(表のつづき)

230		556 ($M + H$)
231		522 ($M + H$)
232		506 ($M + H$)
233		496 ($M + H$)
234		580 ($M + H$)
235		520 ($M + H$)

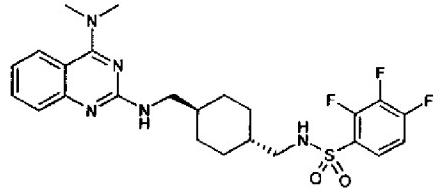
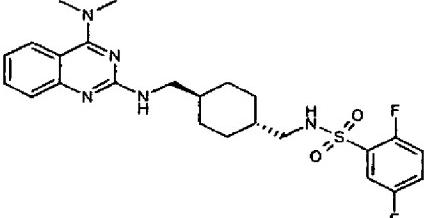
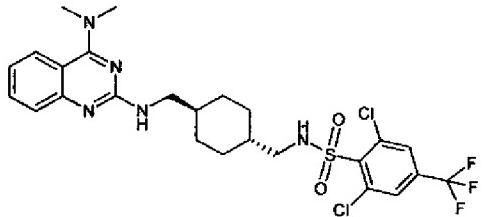
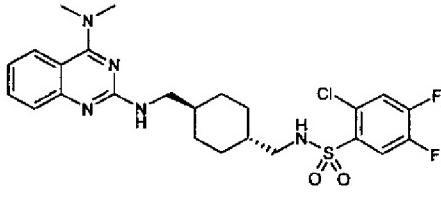
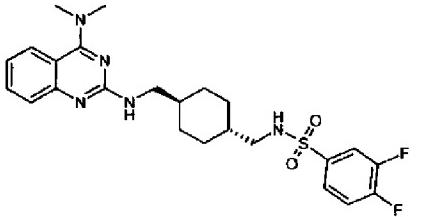
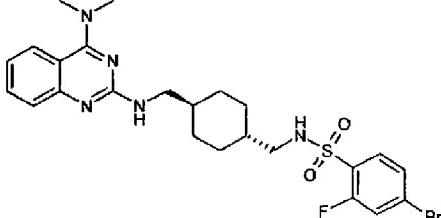
【表20】

(表のつづき)

236		693 (M + H)
237		560 (M + H)
238		546 (M + H)
239		524 (M + H)
240		527 (M + H)
241		513 (M + H)

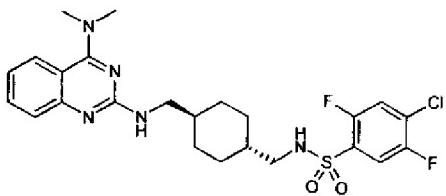
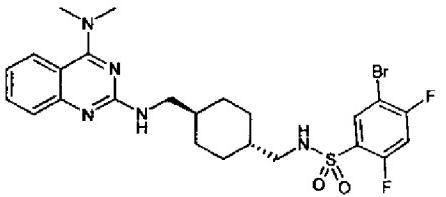
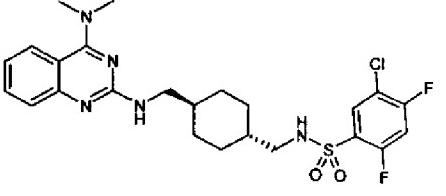
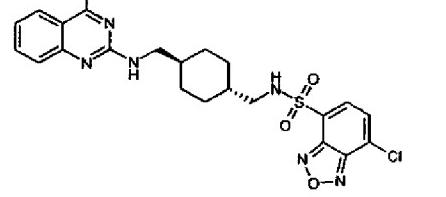
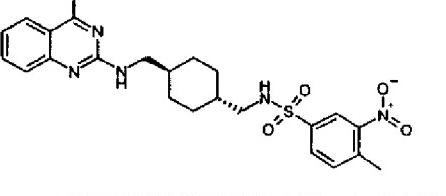
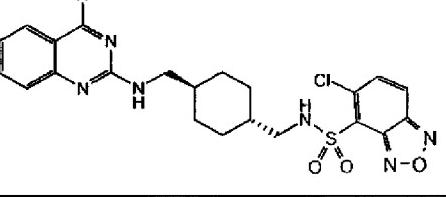
【表21】

(表のつづき)

242		508 (M + H)
243		490 (M + H)
244		590 (M + H)
245		524 (M + H)
246		490 (M + H)
247		550 (M + H)

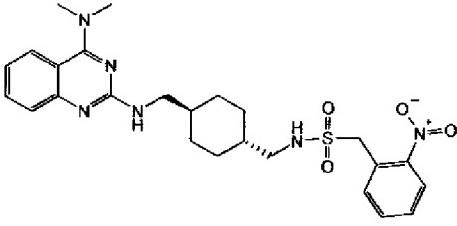
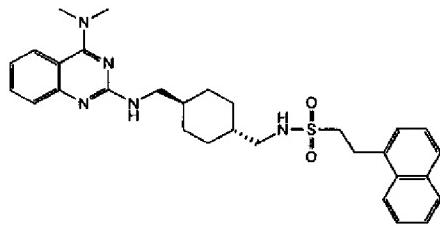
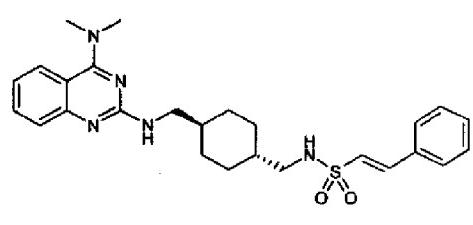
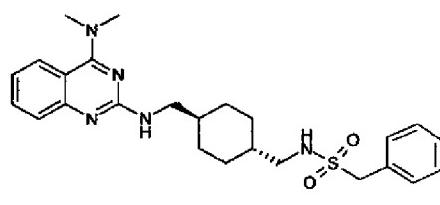
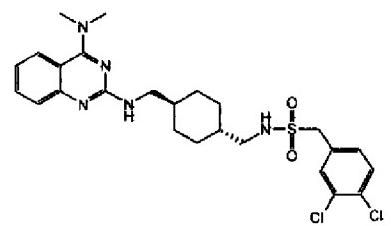
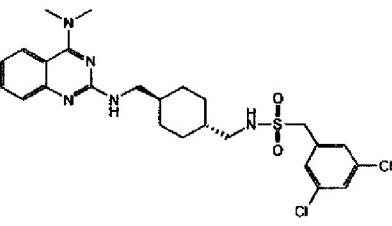
【表22】

(表のつづき)

248		524 (M + H)
249		568 (M + H)
250		524 (M + H)
251		530 (M + H)
252		513 (M + H)
253		530 (M + H)

【表23】

(表のつづき)

254		513 (M + H)
255		532 (M + H)
256		480 (M + H)
257		468 (M + H)
258		536 (M + H)
259		536 (M + H)

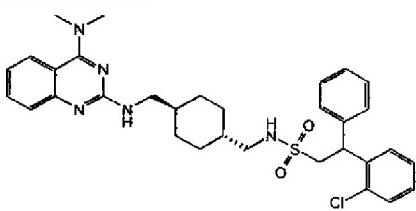
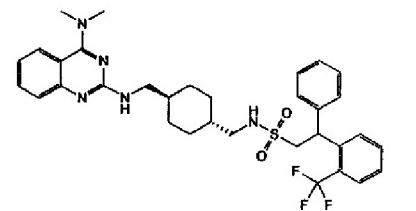
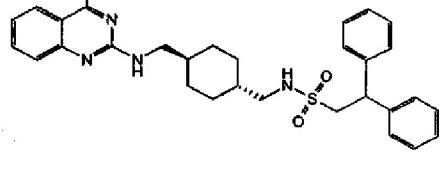
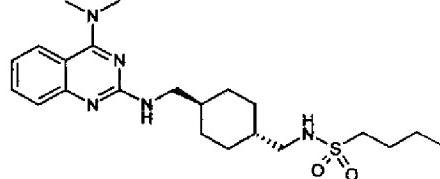
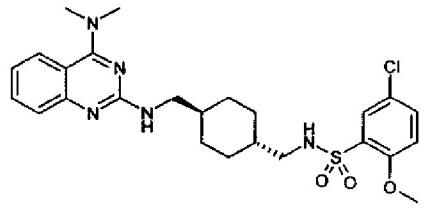
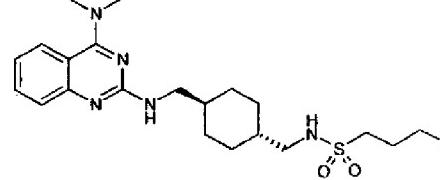
【表24】

(表のつづき)

260		502 ($M + H$)
261		486 ($M + H$)
262		482 ($M + H$)
263		536 ($M + H$)
264		604 ($M + H$)
265		536 ($M + H$)

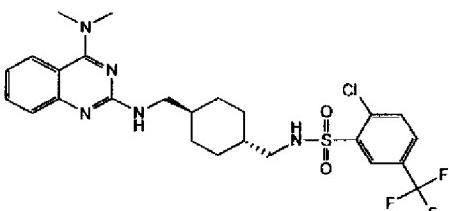
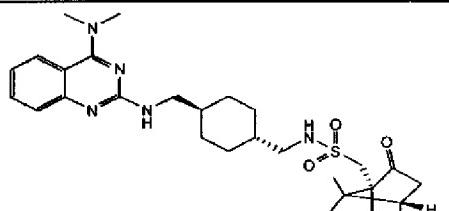
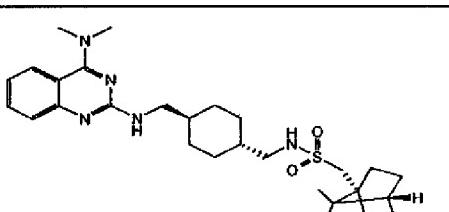
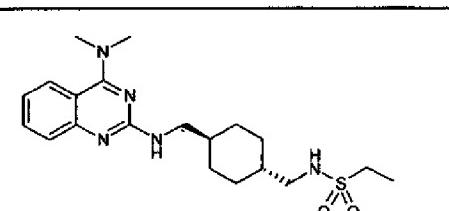
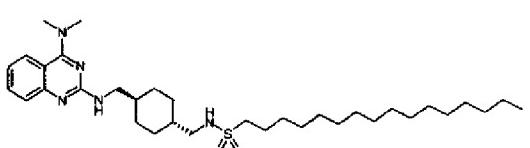
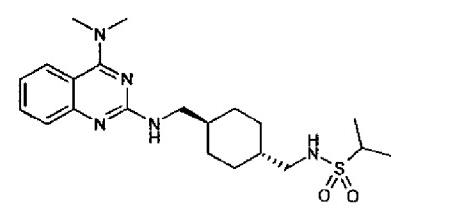
【表25】

(表のつづき)

266		592 (M + H)
267		626 (M + H)
268		558 (M + H)
269		434 (M + H)
270		518 (M + H)
271		454 (M + H)

【表26】

(表のつづき)

272		556 ($M + H$)
273		528 ($M + H$)
274		528 ($M + H$)
275		406 ($M + H$)
276		602 ($M + H$)
277		420 ($M + H$)

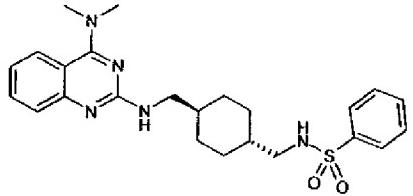
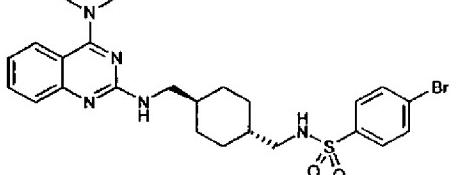
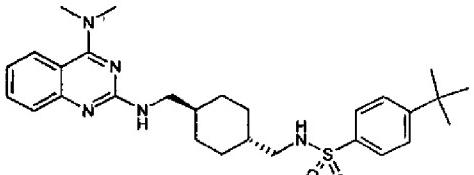
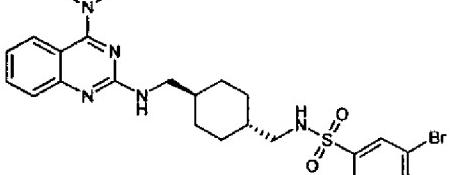
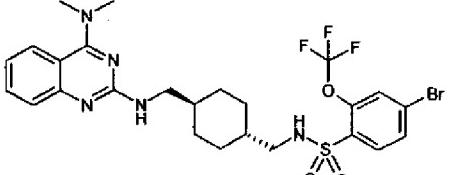
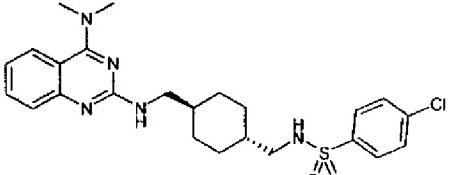
【表27】

(表のつづき)

278		392 (M + H)
279		490 (M + H)
280		420 (M + H)
281		446 (M + H)
282		538 (M + H)
283		460 (M + H)

【表28】

(表のつづき)

284		454 (M + H)
285		532 (M + H)
286		510 (M + H)
287		532 (M + H)
288		616 (M + H)
289		488 (M + H)

【表29】

(表のつづき)

290		522 (M + H)
291		528 (M + H)
292		547 (M + H)
293		472 (M + H)
294		504 (M + H)
295		504 (M + H)

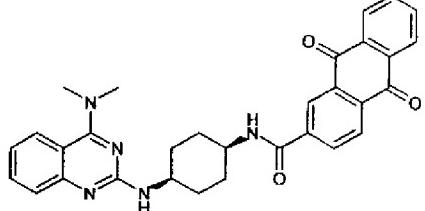
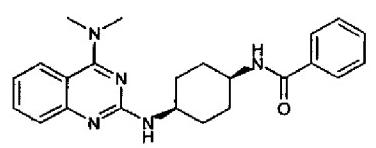
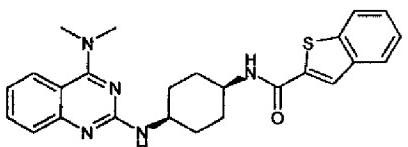
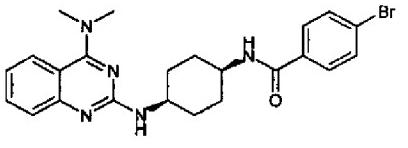
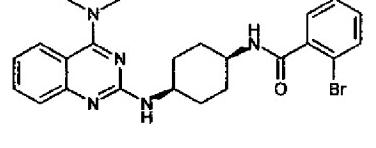
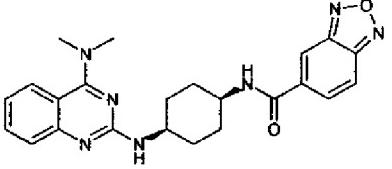
【表30】

(表のつづき)

296		468 (M + H)
297		538 (M + H)
298		522 (M + H)
299		488 (M + H)
300		590 (M + H)
301		522 (M + H)

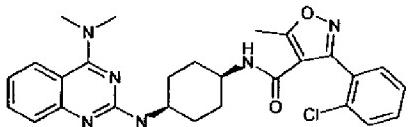
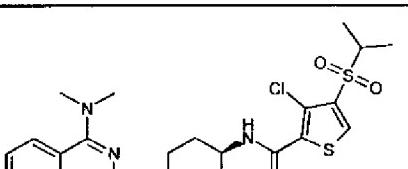
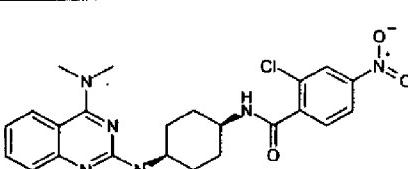
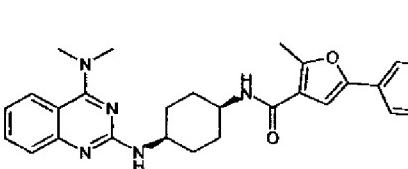
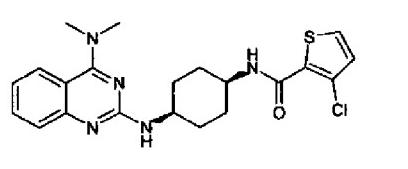
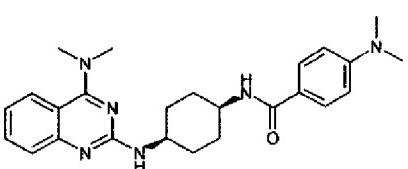
【表31】

(表のつづき)

302		520 (M + H)
303		390 (M + H)
304		446 (M + H)
305		468 (M + H)
306		468 (M + H)
307		432 (M + H)

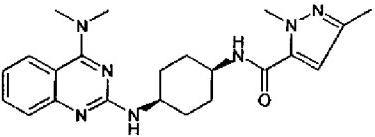
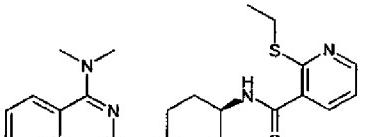
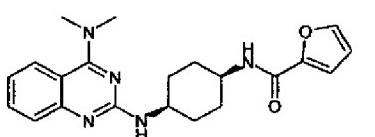
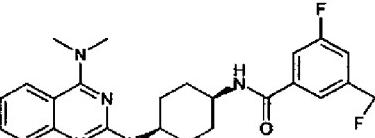
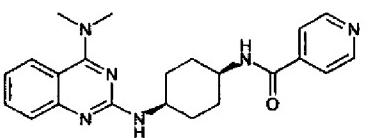
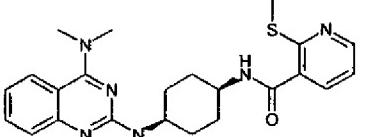
【表32】

(表のつづき)

308		505 (M + H)
309		536 (M + H)
310		469 (M + H)
311		504 (M + H)
312		430 (M + H)
313		433 (M + H)

【表33】

(表のつづき)

314		408 (M + H)
315		451 (M + H)
316		380 (M + H)
317		476 (M + H)
318		391 (M + H)
319		437 (M + H)

【表34】

(表のつづき)

320		448 (M + H)
321		471 (M + H)
322		470 (M + H)
323		412 (M + H)
324		557 (M + H)
325		391 (M + H)

【表35】

(表のつづき)

326		435 (M + H)
327		425 (M + H)
328		569 (M + H)
329		391 (M + H)
330		524 (M + H)
331		498 (M + H)

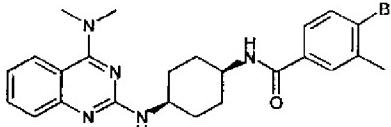
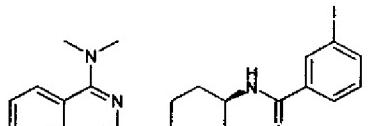
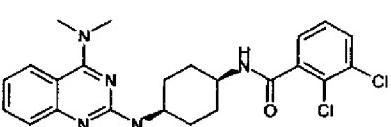
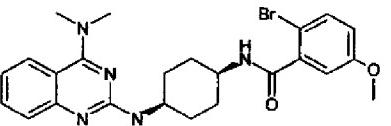
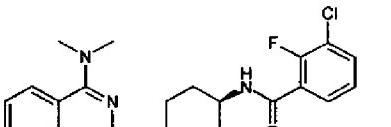
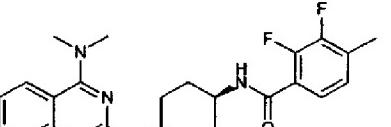
【表36】

(表のつづき)

332		442 (M + H)
333		396 (M + H)
334		516 (M + H)
335		474 (M + H)
336		474 (M + H)
337		444 (M + H)

【表37】

(表のつづき)

338		482 (M + H)
339		516 (M + H)
340		458 (M + H)
341		498 (M + H)
342		442 (M + H)
343		440 (M + H)

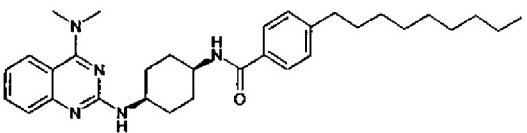
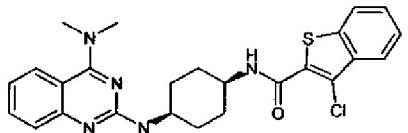
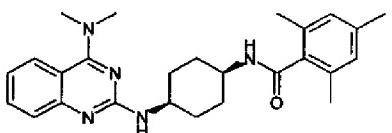
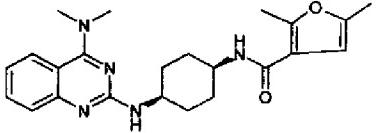
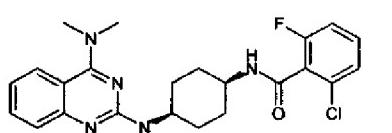
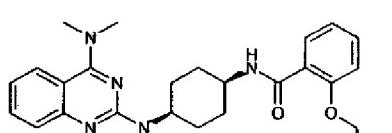
【表38】

(表のつづき)

344		442 (M + H)
345		442 (M + H)
346		460 (M + H)
347		476 (M + H)
348		476 (M + H)
349		462 (M + H)

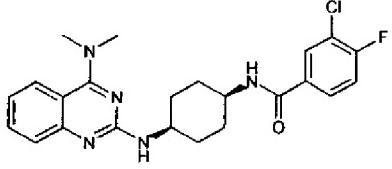
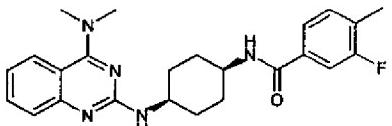
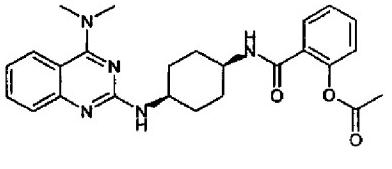
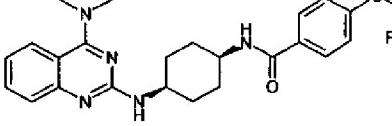
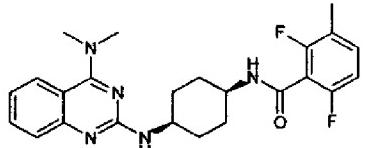
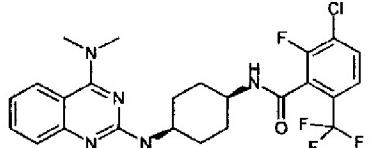
【表39】

(表のつづき)

350		516 (M + H)
351		480 (M + H)
352		432 (M + H)
353		408 (M + H)
354		442 (M + H)
355		434 (M + H)

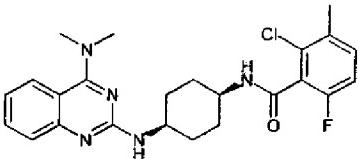
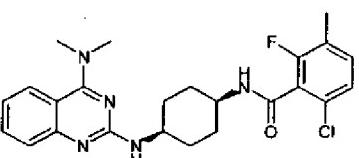
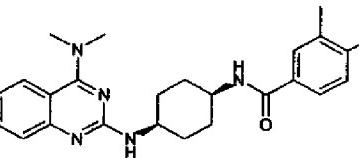
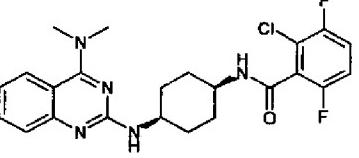
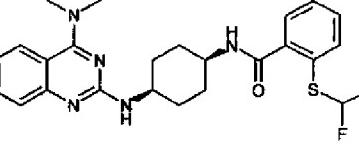
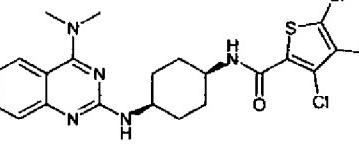
【表40】

(表のつづき)

356		442 (M + H)
357		422 (M + H)
358		406 (M + H)
359		490 (M + H)
360		440 (M + H)
361		510 (M + H)

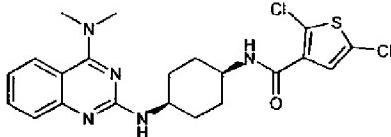
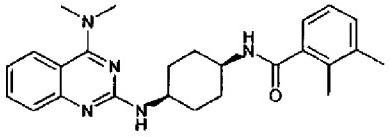
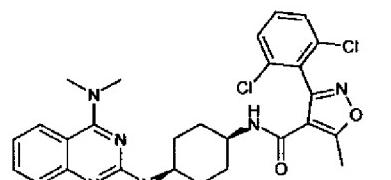
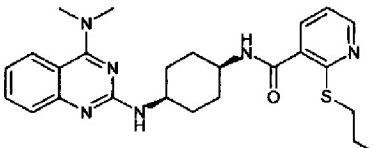
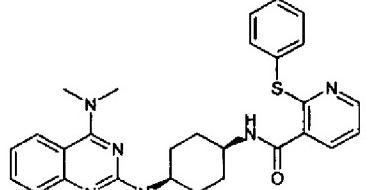
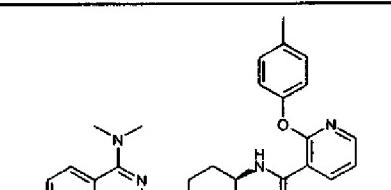
【表41】

(表のつづき)

362		456 (M + H)
363		456 (M + H)
364		422 (M + H)
365		460 (M + H)
366		472 (M + H)
367		498 (M + H)

【表42】

(表のつづき)

368		464 (M + H)
369		418 (M + H)
370		539 (M + H)
371		465 (M + H)
372		499 (M + H)
373		497 (M + H)

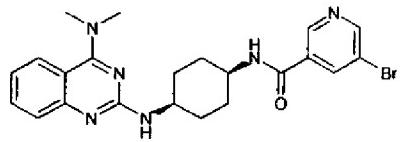
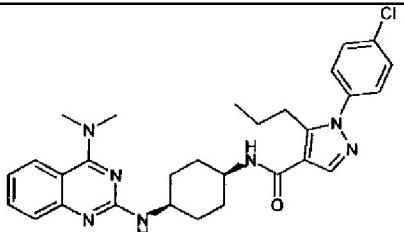
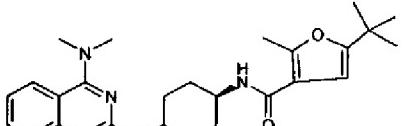
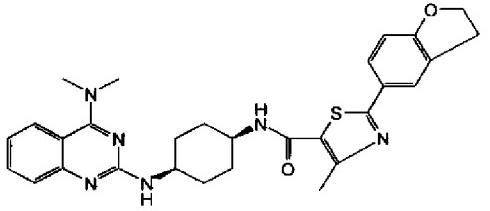
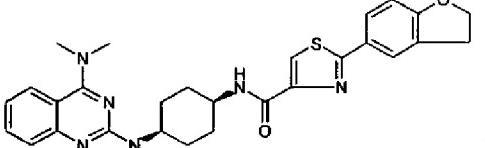
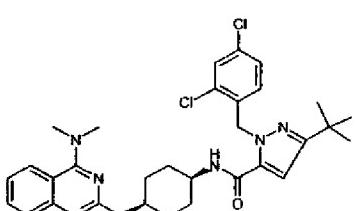
【表43】

(表のつづき)

374		558 (M + H)
375		526 (M + H)
376		450 (M + H)
377		395 (M + H)
378		553 (M + H)
379		500 (M + H)

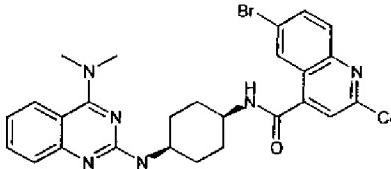
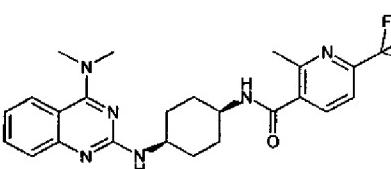
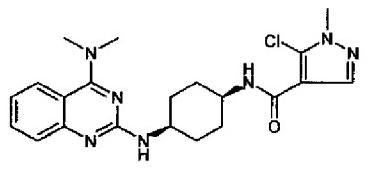
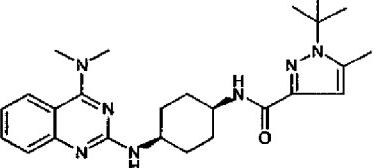
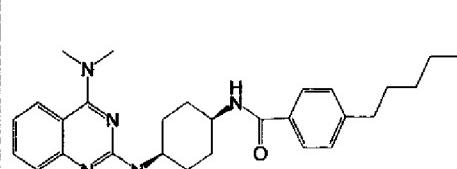
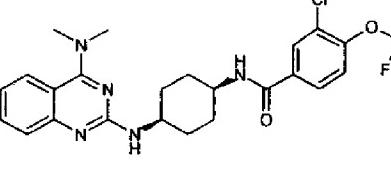
【表44】

(表のつづき)

380		469 (M + H)
381		532 (M + H)
382		450 (M + H)
383		529 (M + H)
384		515 (M + H)
385		594 (M + H)

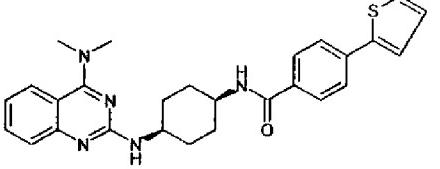
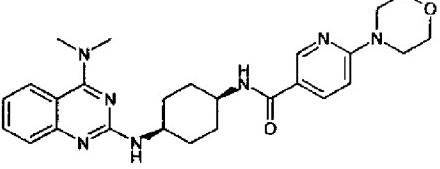
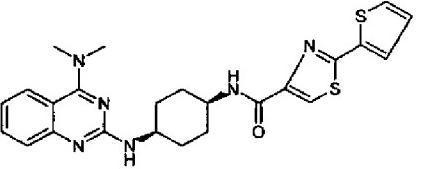
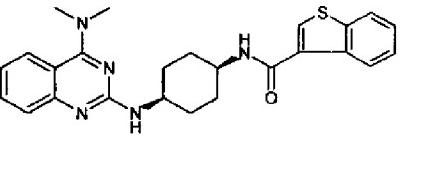
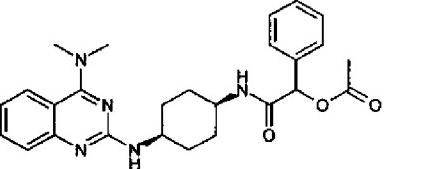
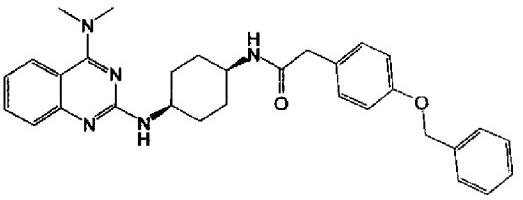
【表45】

(表のつづき)

386		553 (M + H)
387		473 (M + H)
388		428 (M + H)
389		450 (M + H)
390		502 (M + H)
391		508 (M + H)

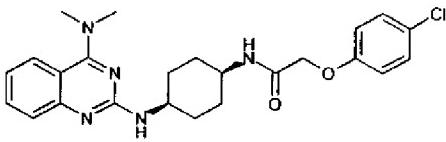
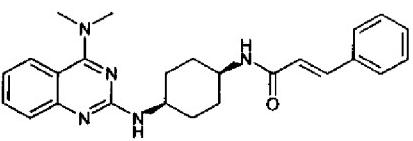
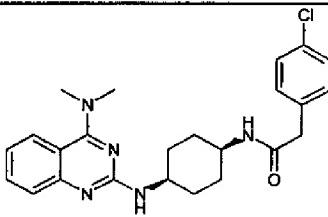
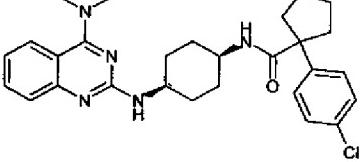
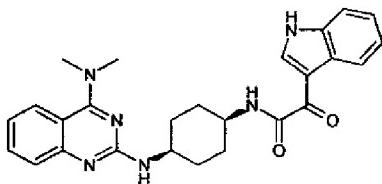
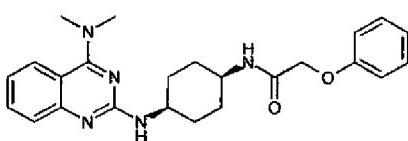
【表46】

(表のつづき)

392		472 (M + H)
393		476 (M + H)
394		479 (M + H)
395		446 (M + H)
396		462 (M + H)
397		510 (M + H)

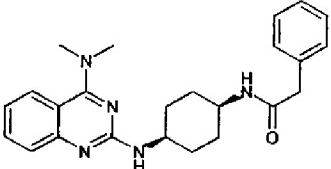
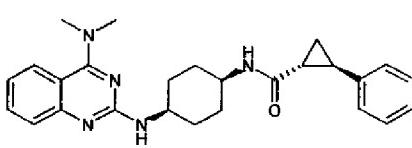
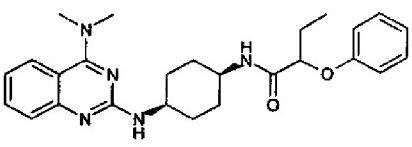
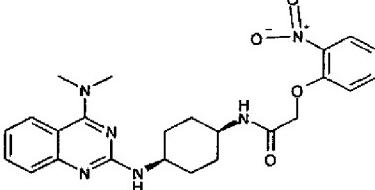
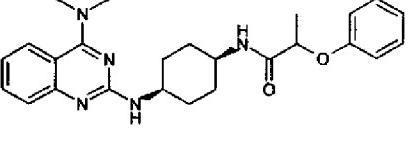
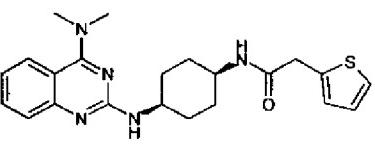
【表47】

(表のつづき)

398		454 (M + H)
399		416 (M + H)
400		438 (M + H)
401		492 (M + H)
402		457 (M + H)
403		420 (M + H)

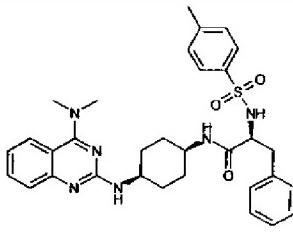
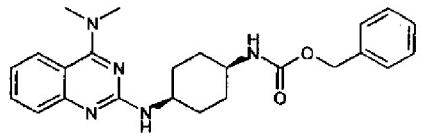
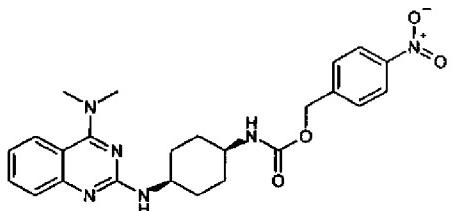
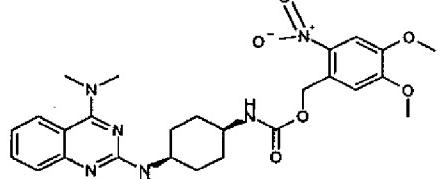
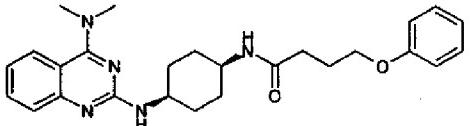
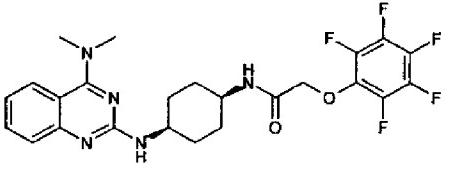
【表48】

(表のつづき)

404		404 (M + H)
405		430 (M + H)
406		448 (M + H)
407		465 (M + H)
408		434 (M + H)
409		410 (M + H)

【表49】

(表のつづき)

410		587 (M + H)
411		420 (M + H)
412		465 (M + H)
413		525 (M + H)
414		448 (M + H)
415		510 (M + H)

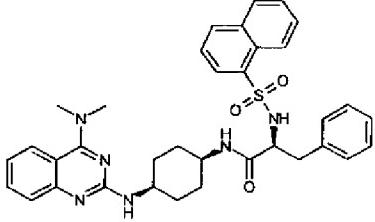
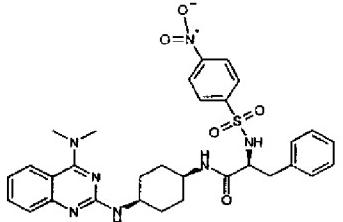
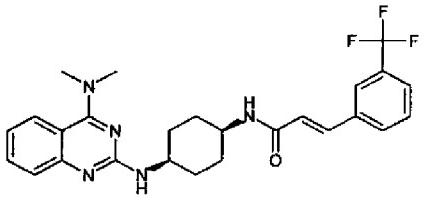
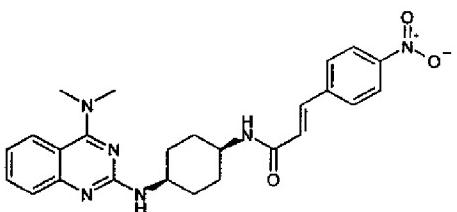
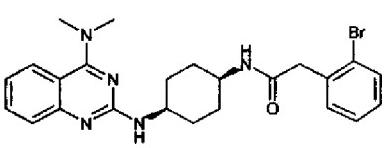
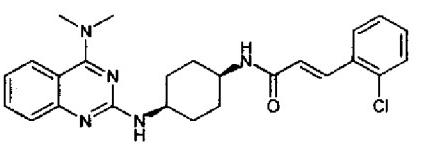
【表50】

(表のつづき)

416		464 (M + H)
417		432 (M + H)
418		422 (M + H)
419		434 (M + H)
420		476 (M + H)
421		418 (M + H)

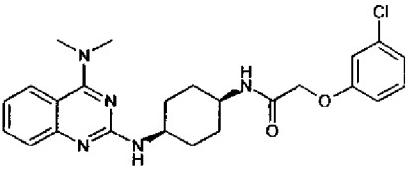
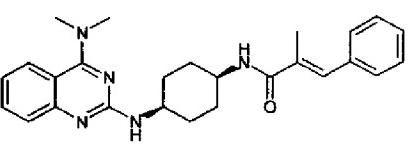
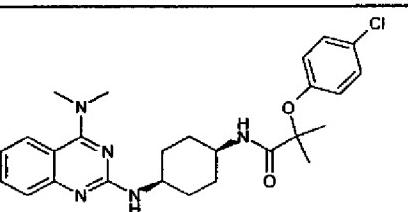
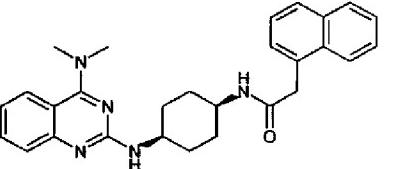
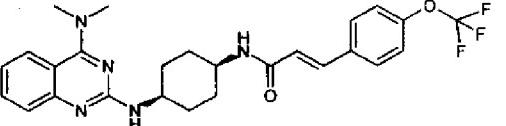
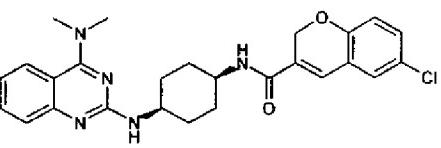
【表51】

(表のつづき)

422		623 ($M + H$)
423		618 ($M + H$)
424		484 ($M + H$)
425		461 ($M + H$)
426		482 ($M + H$)
427		450 ($M + H$)

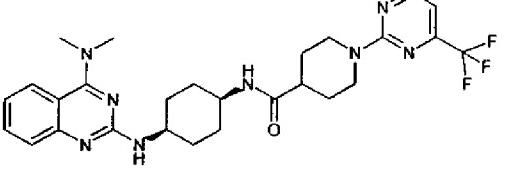
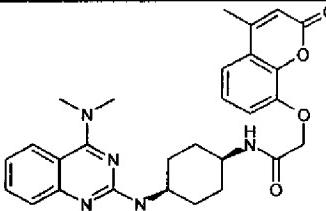
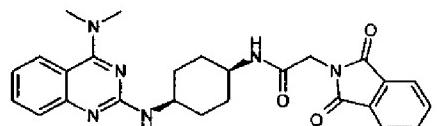
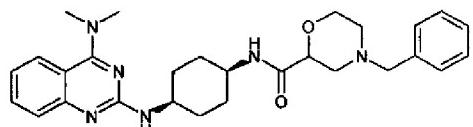
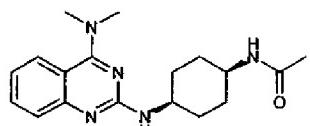
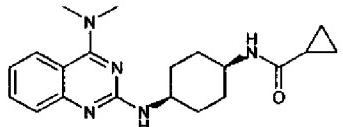
【表52】

(表のつづき)

428		454 (M + H)
429		430 (M + H)
430		482 (M + H)
431		454 (M + H)
432		500 (M + H)
433		478 (M + H)

【表53】

(表のつづき)

434		543 (M + H)
435		502 (M + H)
436		473 (M + H)
437		489 (M + H)
438		328 (M + H)
439		354 (M + H)

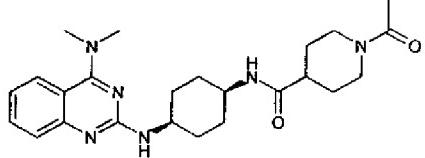
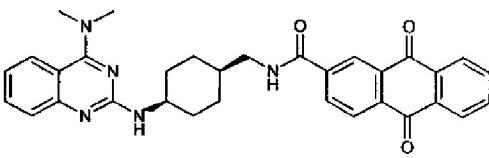
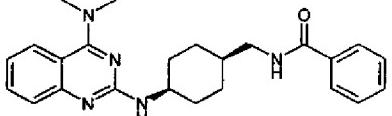
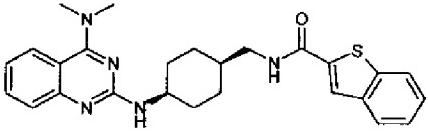
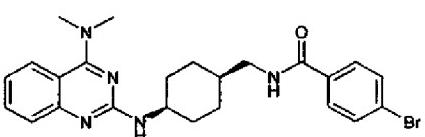
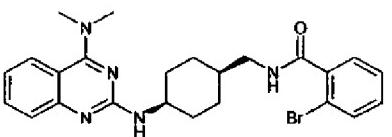
【表54】

(表のつづき)

440		396 (M + H)
441		384 (M + H)
442		356 (M + H)
443		399 (M + H)
444		396 (M + H)
445		384 (M + H)

【表55】

(表のつづき)

446		439 (M + H)
447		534 (M + H)
448		404 (M + H)
449		460 (M + H)
450		482 (M + H)
451		482 (M + H)

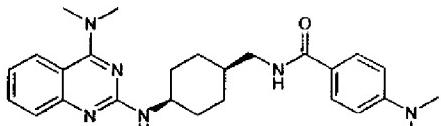
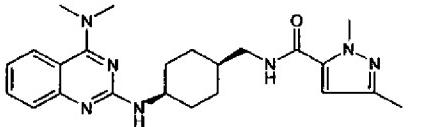
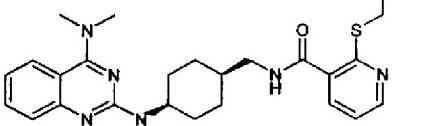
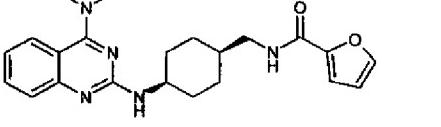
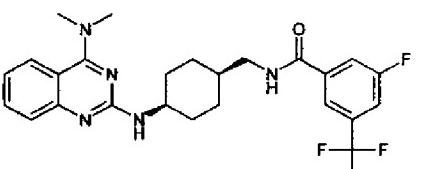
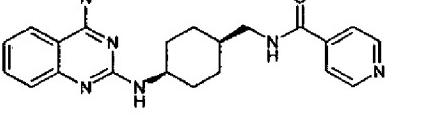
【表56】

(表のつづき)

452		446 (M + H)
453		519 (M + H)
454		550 (M + H)
455		483 (M + H)
456		518 (M + H)
457		444 (M + H)

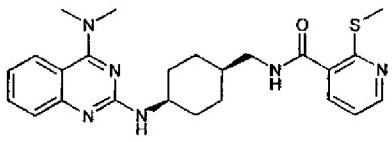
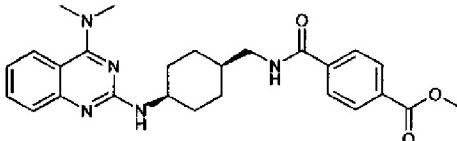
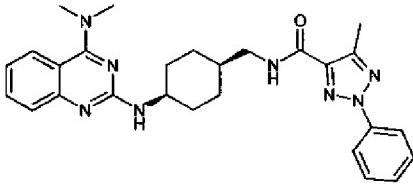
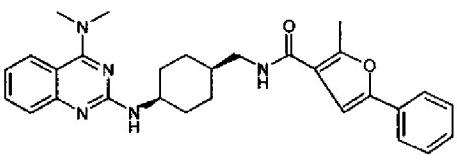
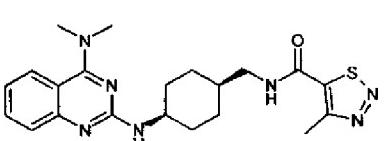
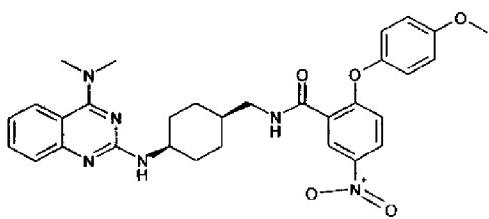
【表57】

(表のつづき)

458		447 (M + H)
459		422 (M + H)
460		465 (M + H)
461		394 (M + H)
462		490 (M + H)
463		405 (M + H)

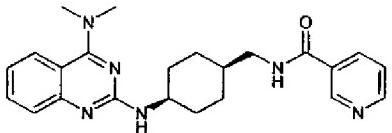
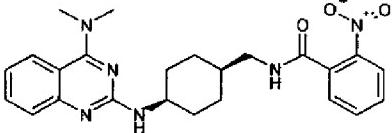
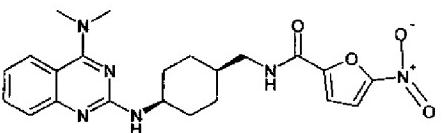
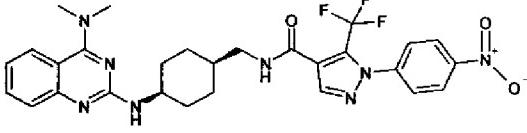
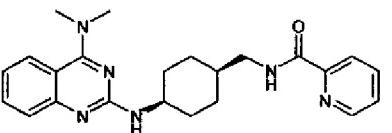
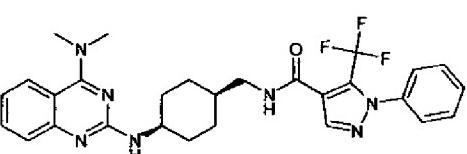
【表58】

(表のつづき)

464		451 (M + H)
465		462 (M + H)
466		485 (M + H)
467		484 (M + H)
468		426 (M + H)
469		571 (M + H)

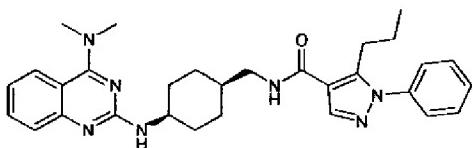
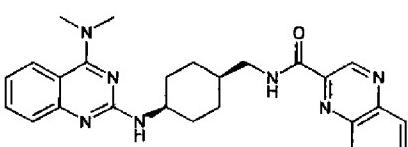
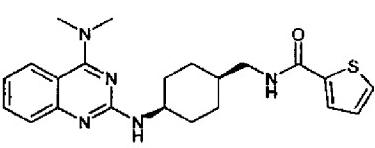
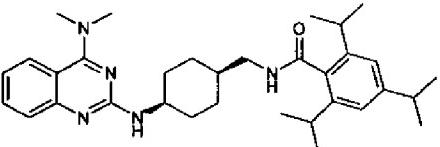
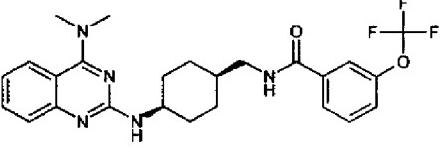
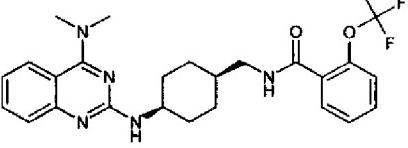
【表59】

(表のつづき)

470		405 (M + H)
471		449 (M + H)
472		439 (M + H)
473		583 (M + H)
474		405 (M + H)
475		538 (M + H)

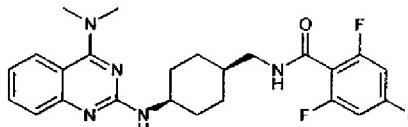
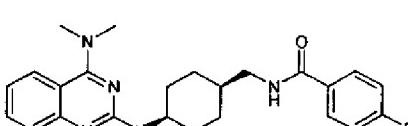
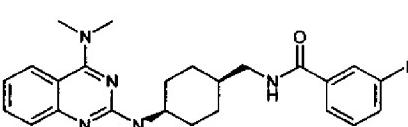
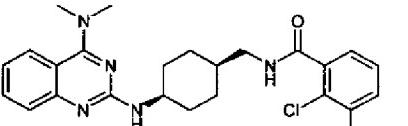
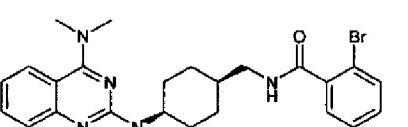
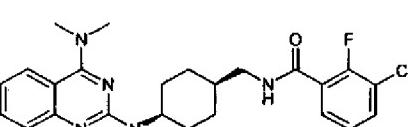
【表60】

(表のつづき)

476		512 (M + H)
477		456 (M + H)
478		410 (M + H)
479		530 (M + H)
480		488 (M + H)
481		488 (M + H)

【表61】

(表のつづき)

482		458 (M + H)
483		496 (M + H)
484		530 (M + H)
485		472 (M + H)
486		512 (M + H)
487		456 (M + H)

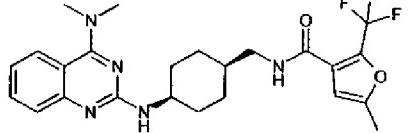
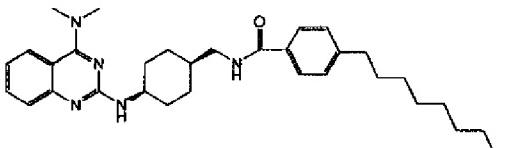
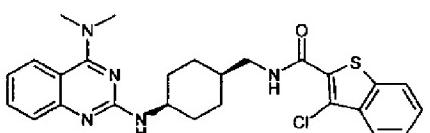
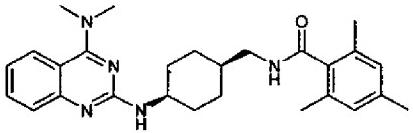
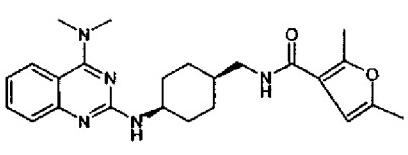
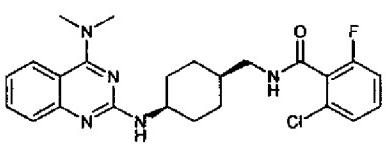
【表62】

(表のつづき)

488		454 (M + H)
489		456 (M + H)
490		456 (M + H)
491		474 (M + H)
492		490 (M + H)
493		490 (M + H)

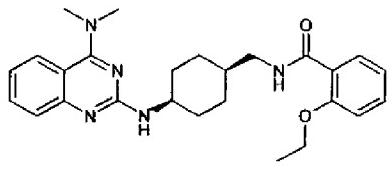
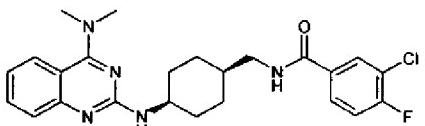
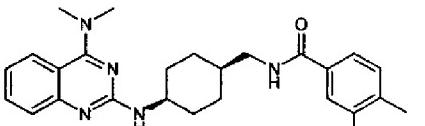
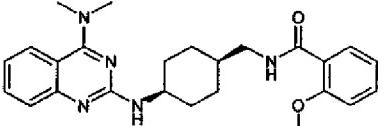
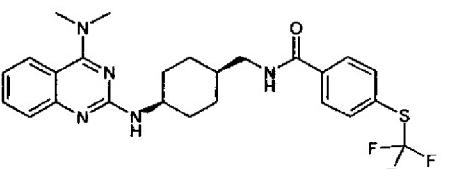
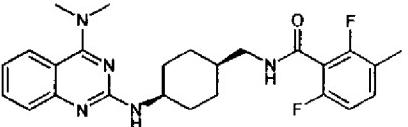
【表63】

(表のつづき)

494		476 (M + H)
495		530 (M + H)
496		494 (M + H)
497		446 (M + H)
498		422 (M + H)
499		456 (M + H)

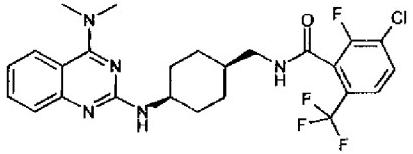
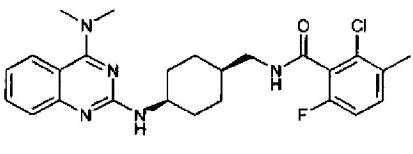
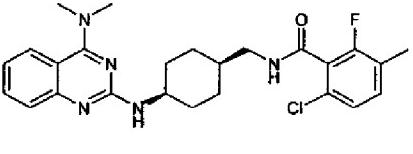
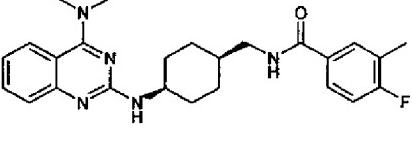
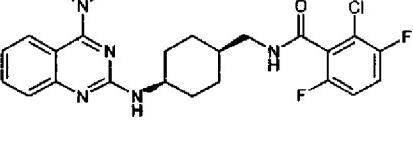
【表64】

(表のつづき)

500		448 (M + H)
501		456 (M + H)
502		436 (M + H)
503		420 (M + H)
504		504 (M + H)
505		454 (M + H)

【表65】

(表のつづき)

506		524 (M + H)
507		470 (M + H)
508		470 (M + H)
509		436 (M + H)
510		474 (M + H)
511		486 (M + H)

【表66】

(表のつづき)

512		512 (M + H)
513		478 (M + H)
514		432 (M + H)
515		553 (M + H)
516		479 (M + H)
517		513 (M + H)

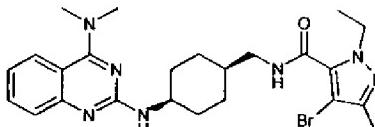
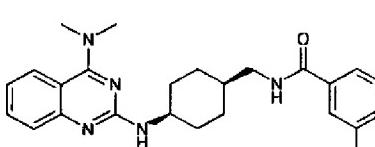
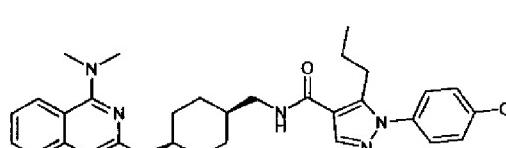
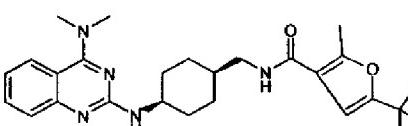
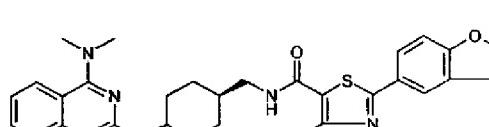
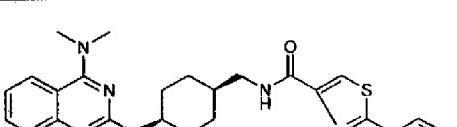
【表67】

(表のつづき)

518		511 (M + H)
519		572 (M + H)
520		540 (M + H)
521		464 (M + H)
522		409 (M + H)
523		567 (M + H)

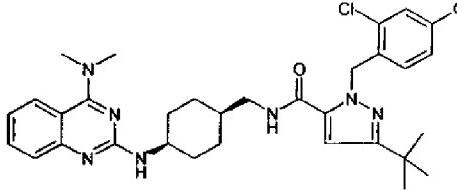
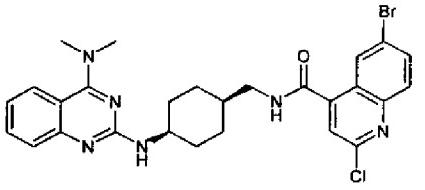
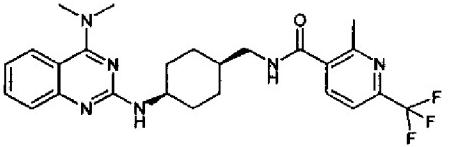
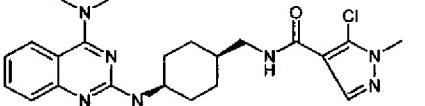
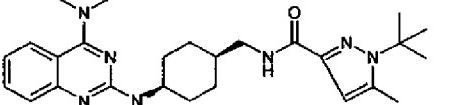
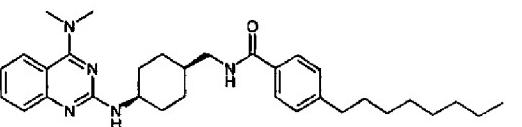
【表68】

(表のつづき)

524		514 (M + H)
525		483 (M + H)
526		546 (M + H)
527		464 (M + H)
528		543 (M + H)
529		529 (M + H)

【表69】

(表のつづき)

530		608 (M + H)
531		567 (M + H)
532		487 (M + H)
533		442 (M + H)
534		464 (M + H)
535		516 (M + H)

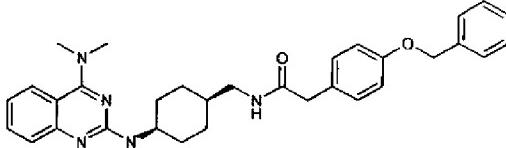
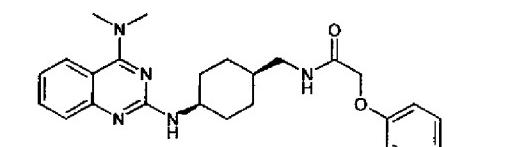
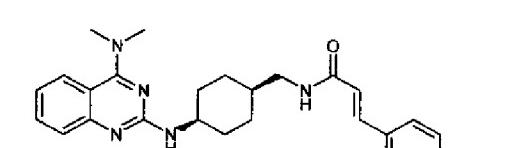
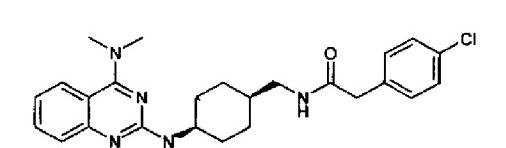
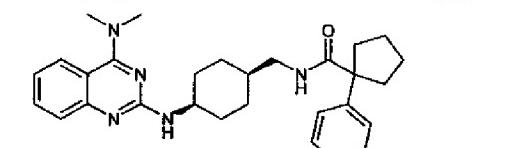
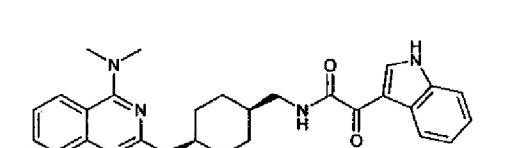
【表70】

(表のつづき)

536		522 (M + H)
537		486 (M + H)
538		490 (M + H)
539		493 (M + H)
540		460 (M + H)
541		476 (M + H)

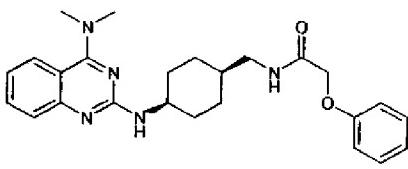
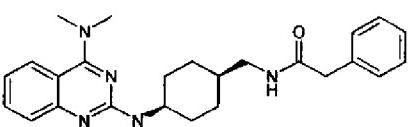
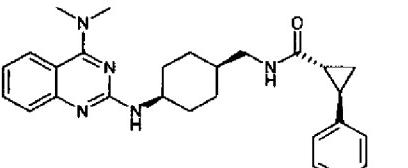
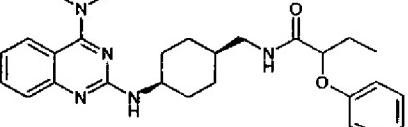
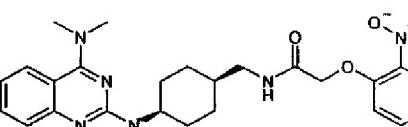
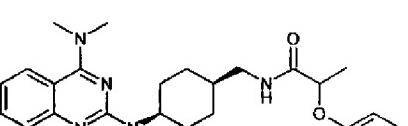
【表71】

(表のつづき)

542		524 (M + H)
543		468 (M + H)
544		430 (M + H)
545		452 (M + H)
546		506 (M + H)
547		471 (M + H)

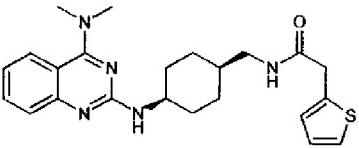
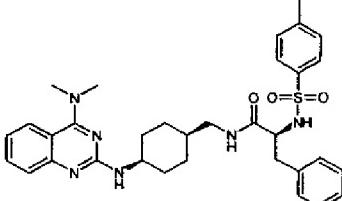
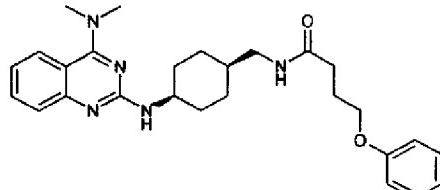
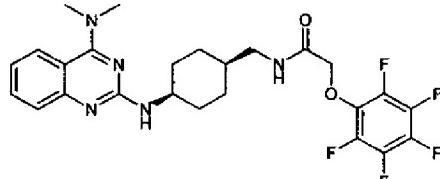
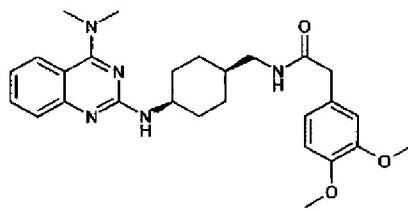
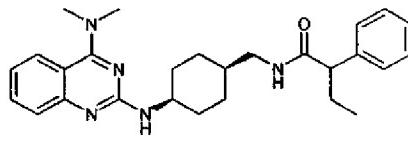
【表72】

(表のつづき)

548		434 (M + H)
549		418 (M + H)
550		444 (M + H)
551		462 (M + H)
552		479 (M + H)
553		448 (M + H)

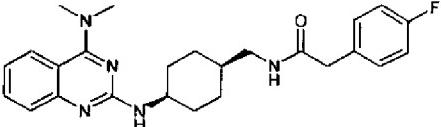
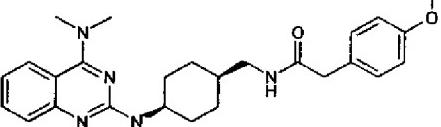
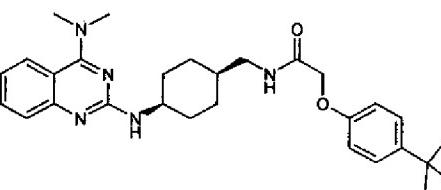
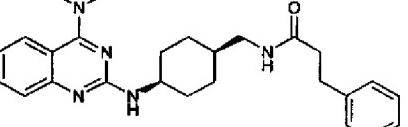
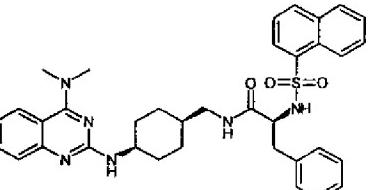
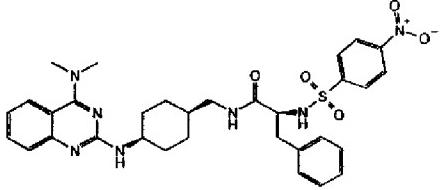
【表73】

(表のつづき)

554		424 (M + H)
555		601 (M + H)
556		462 (M + H)
557		524 (M + H)
558		478 (M + H)
559		446 (M + H)

【表74】

(表のつづき)

560		436 (M + H)
561		448 (M + H)
562		490 (M + H)
563		432 (M + H)
564		637 (M + H)
565		632 (M + H)

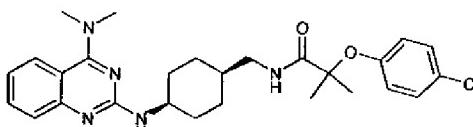
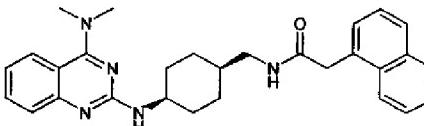
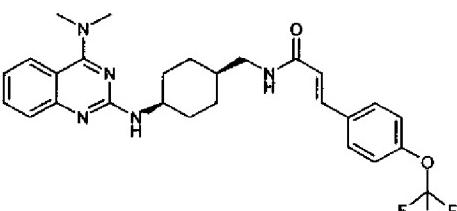
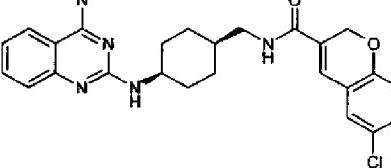
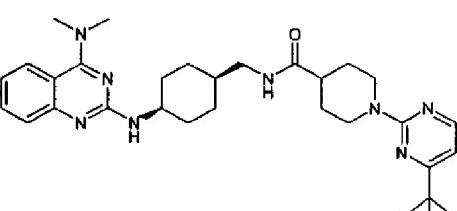
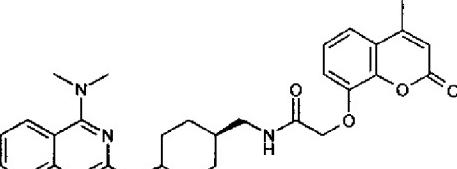
【表75】

(表のつづき)

566		498 (M + H)
567		475 (M + H)
568		496 (M + H)
569		464 (M + H)
570		468 (M + H)
571		444 (M + H)

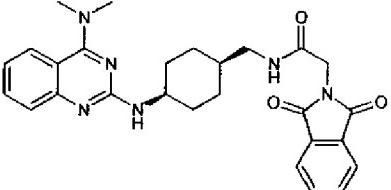
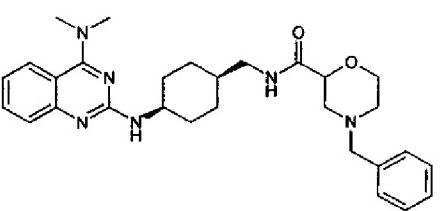
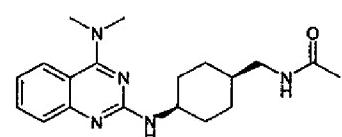
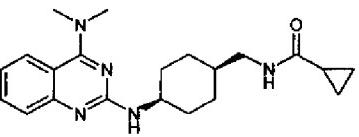
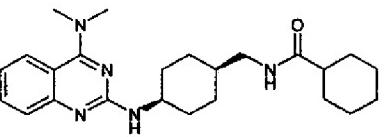
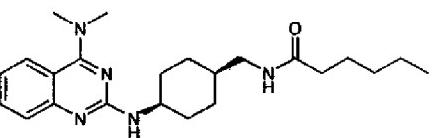
【表76】

(表のつづき)

572		496 (M + H)
573		468 (M + H)
574		514 (M + H)
575		492 (M + H)
576		557 (M + H)
577		516 (M + H)

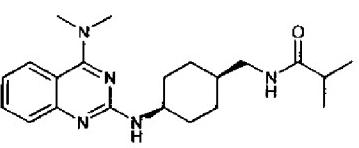
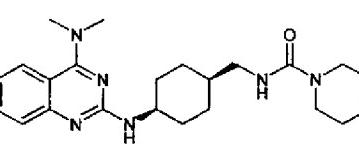
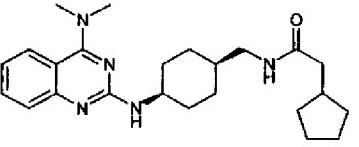
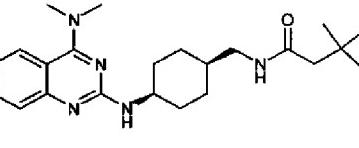
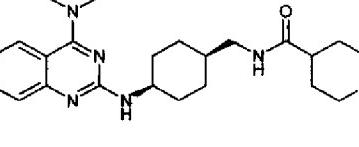
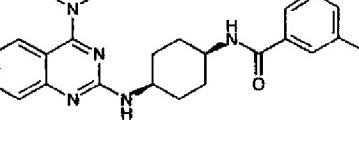
【表77】

(表のつづき)

578		487 (M + H)
579		503 (M + H)
580		342 (M + H)
581		368 (M + H)
582		410 (M + H)
583		398 (M + H)

【表78】

(表のつづき)

584		370 (M + H)
585		413 (M + H)
586		410 (M + H)
587		398 (M + H)
588		453 (M + H)
589		432 (M + H)

【表79】

(表のつづき)

590		432 (M + H)
591		474 (M + H)
592		458 (M + H)
593		490 (M + H)
594		535 (M + H)
595		430 (M + H)

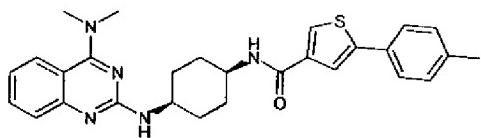
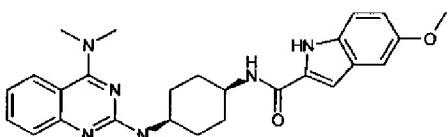
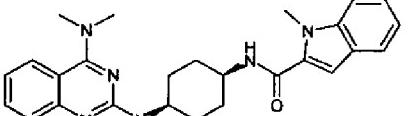
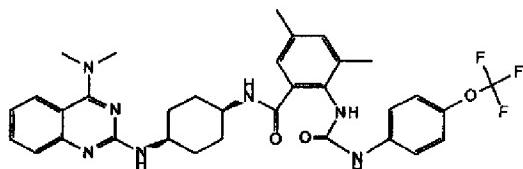
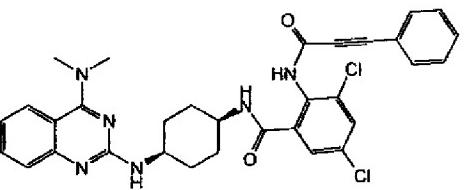
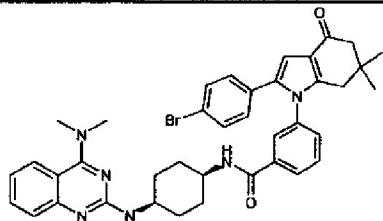
【表80】

(表のつづき)

596		552 (M + H)
597		433 (M + H)
598		503 (M + H)
599		536 (M + H)
600		506 (M + H)
601		429 (M + H)

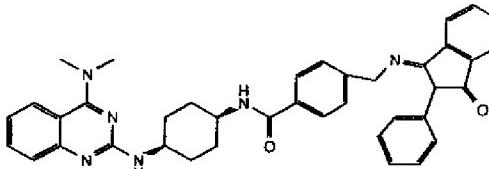
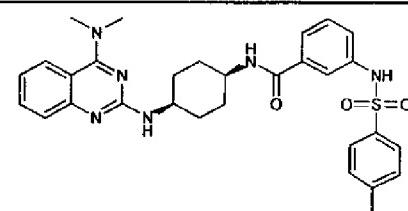
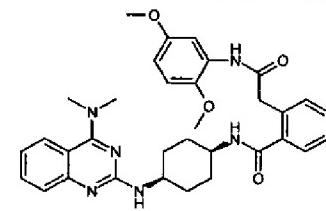
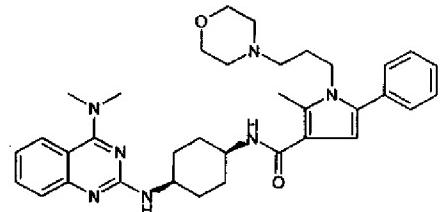
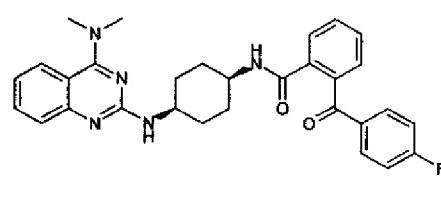
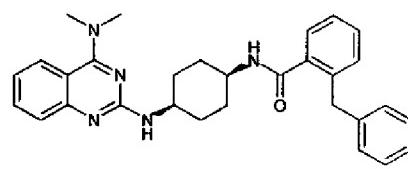
【表81】

(表のつづき)

602		486 (M + H)
603		459 (M + H)
604		443 (M + H)
605		636 (M + H)
606		601 (M + H)
607		705 (M + H)

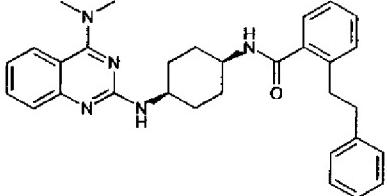
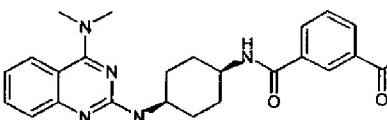
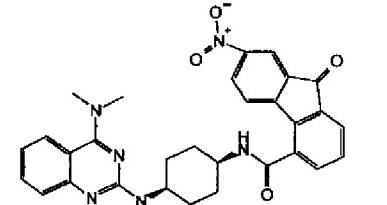
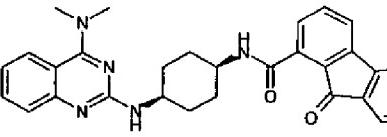
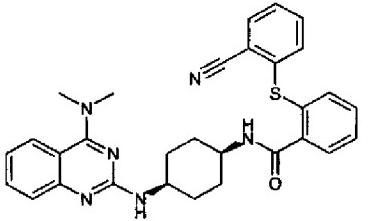
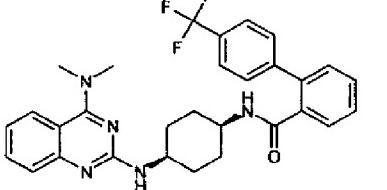
【表82】

(表のつづき)

608		623 (M + H)
609		559 (M + H)
610		583 (M + H)
611		596 (M + H)
612		512 (M + H)
613		480 (M + H)

【表83】

(表のつづき)

614		494 (M + H)
615		494 (M + H)
616		537 (M + H)
617		492 (M + H)
618		523 (M + H)
619		534 (M + H)

【表84】

(表のつづき)

620		556 ($M + H$)
621		587 ($M + H$)
622		587 ($M + H$)
623		523 ($M + H$)
624		641 ($M + H$)
625		641 ($M + H$)

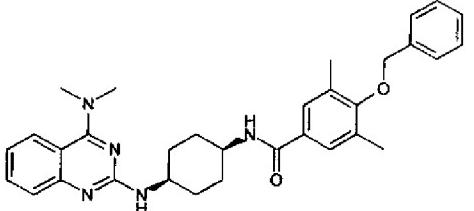
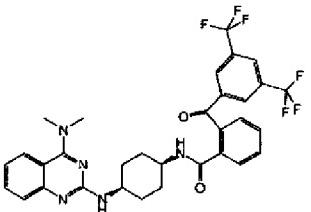
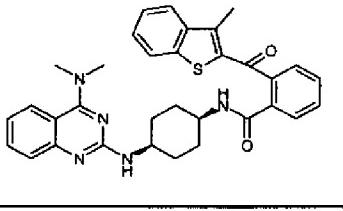
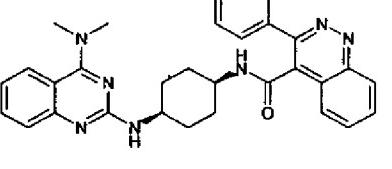
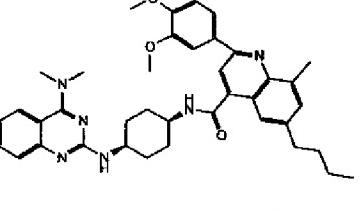
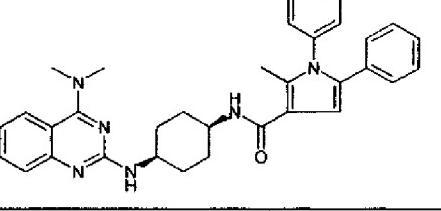
【表85】

(表のつづき)

626		523 (M + H)
627		544 (M + H)
628		526 (M + H)
629		548 (M + H)
630		405 (M + H)
631		564 (M + H)

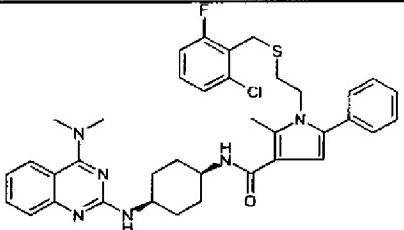
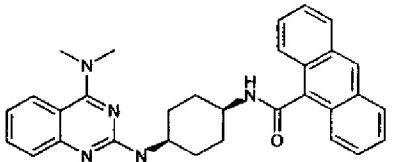
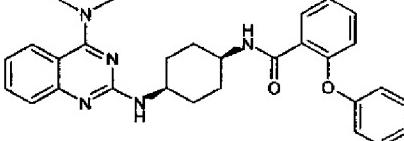
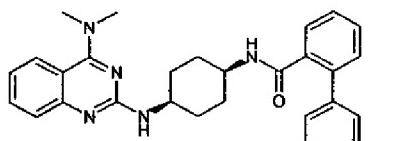
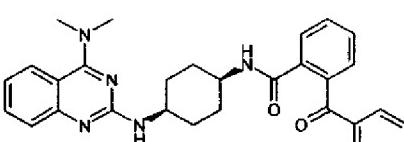
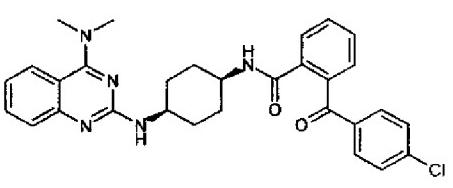
【表86】

(表のつづき)

632		524 (M + H)
633		630 (M + H)
634		564 (M + H)
635		518 (M + H)
636		647 (M + H)
637		545 (M + H)

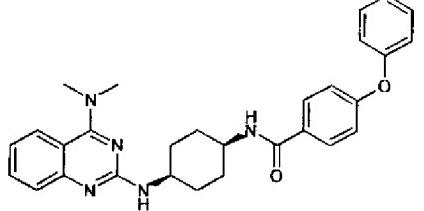
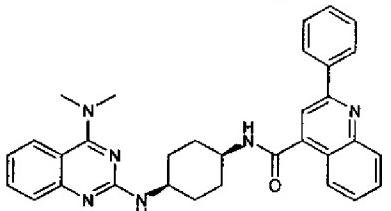
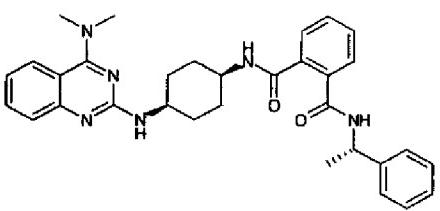
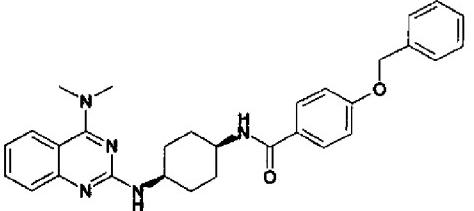
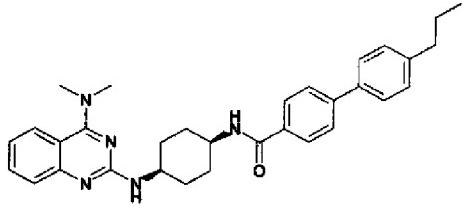
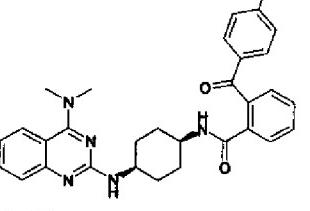
【表87】

(表のつづき)

638		671 (M + H)
639		490 (M + H)
640		482 (M + H)
641		466 (M + H)
642		494 (M + H)
643		528 (M + H)

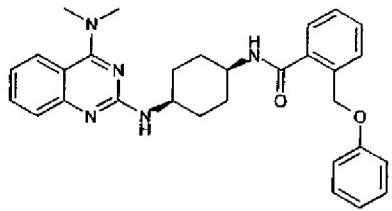
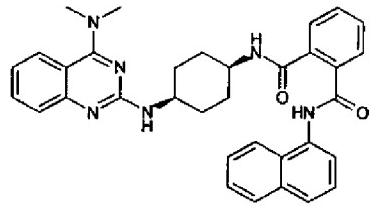
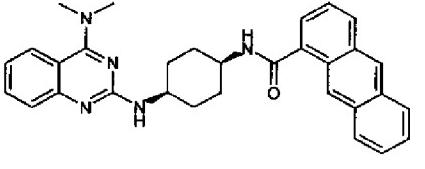
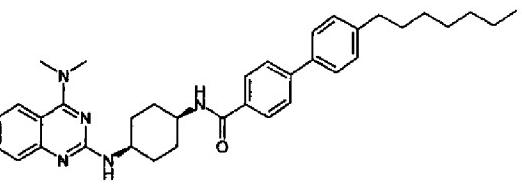
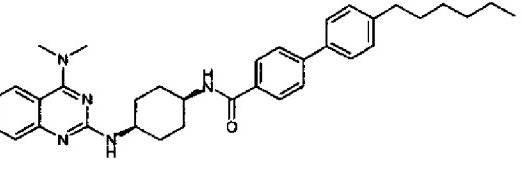
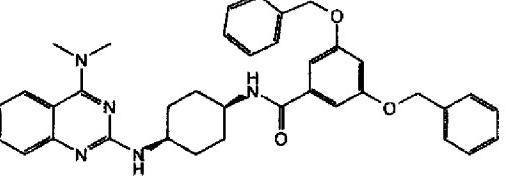
【表88】

(表のつづき)

644		482 (M + H)
645		517 (M + H)
646		537 (M + H)
647		496 (M + H)
648		508 (M + H)
649		508 (M + H)

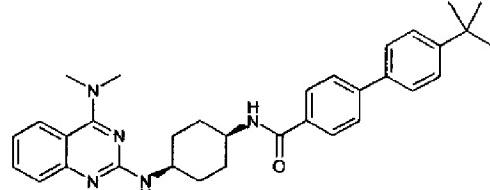
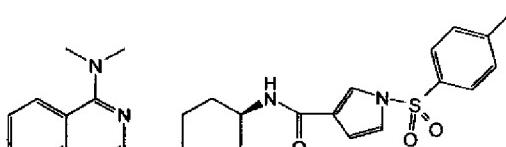
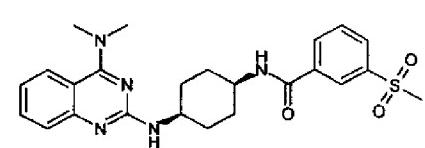
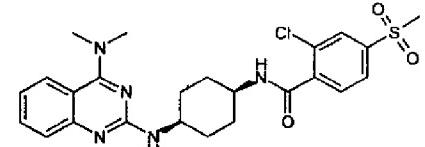
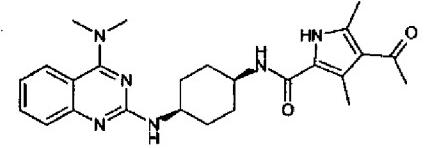
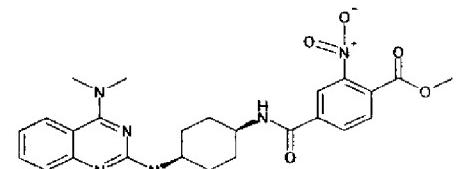
【表89】

(表のつづき)

650		496 (M + H)
651		559 (M + H)
652		490 (M + H)
653		564 (M + H)
654		550 (M + H)
655		602 (M + H)

【表90】

(表のつづき)

656		522 (M + H)
657		533 (M + H)
658		468 (M + H)
659		502 (M + H)
660		449 (M + H)
661		493 (M + H)

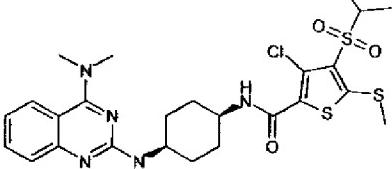
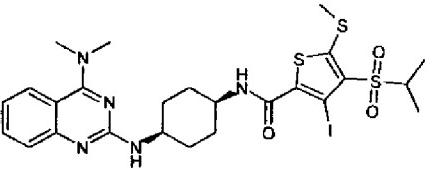
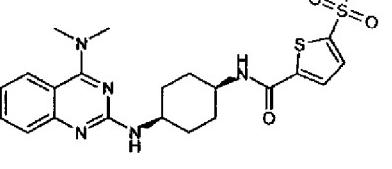
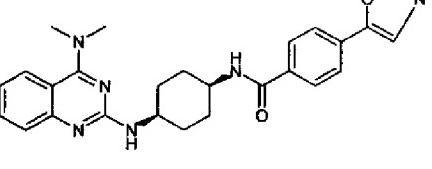
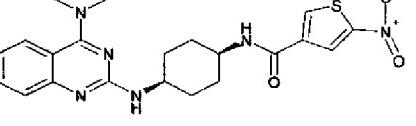
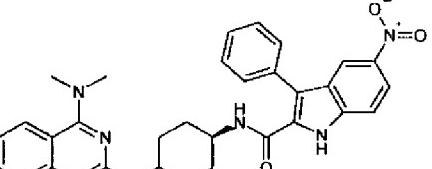
【表91】

(表のつづき)

662		468 (M + H)
663		501 (M + H)
664		515 (M + H)
665		501 (M + H)
666		438 (M + H)
667		508 (M + H)

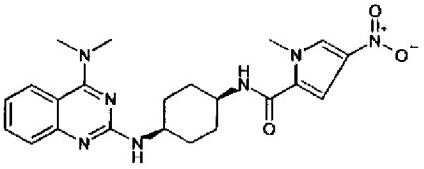
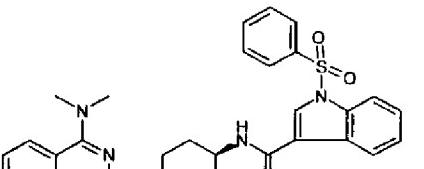
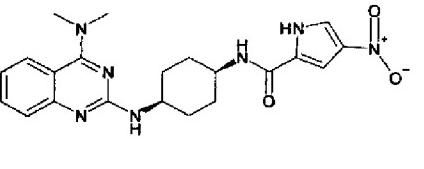
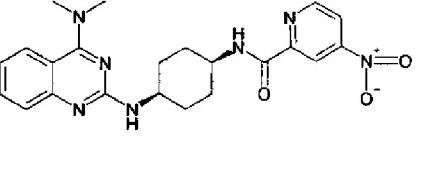
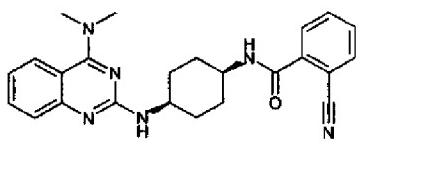
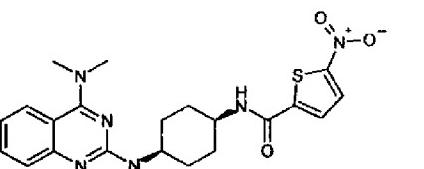
【表92】

(表のつづき)

668		582 (M + H)
669		674 (M + H)
670		474 (M + H)
671		457 (M + H)
672		441 (M + H)
673		550 (M + H)

【表93】

(表のつづき)

674		438 (M + H)
675		569 (M + H)
676		424 (M + H)
677		436 (M + H)
678		415 (M + H)
679		441 (M + H)

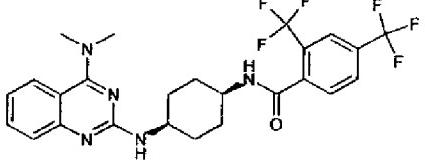
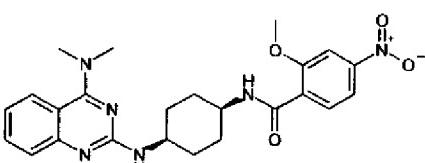
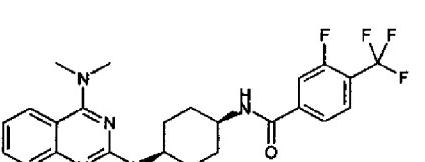
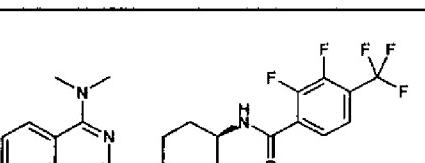
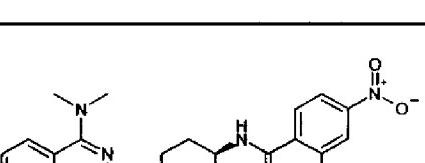
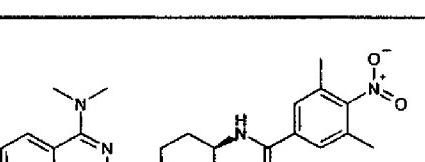
【表94】

(表のつづき)

680		458 (M + H)
681		451 (M + H)
682		449 (M + H)
683		435 (M + H)
684		465 (M + H)
685		476 (M + H)

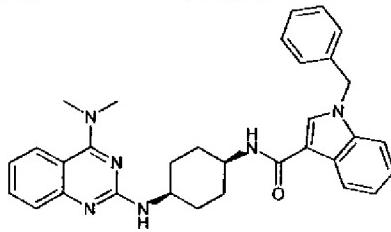
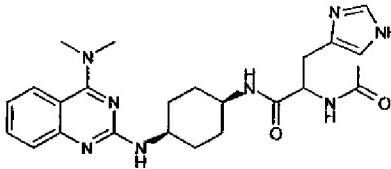
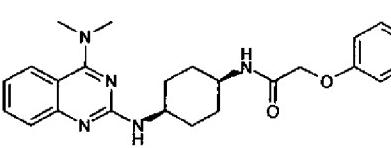
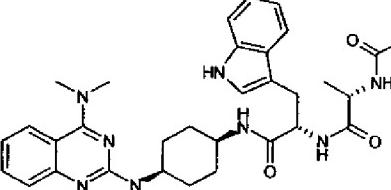
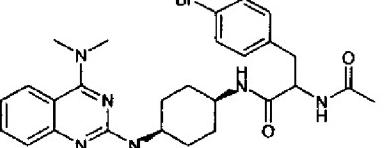
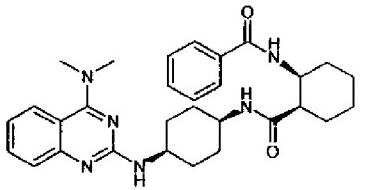
【表95】

(表のつづき)

686		526 (M + H)
687		465 (M + H)
688		476 (M + H)
689		494 (M + H)
690		453 (M + H)
691		463 (M + H)

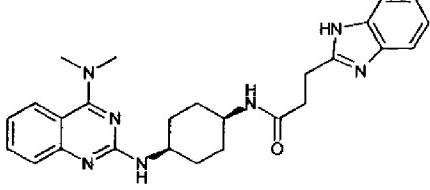
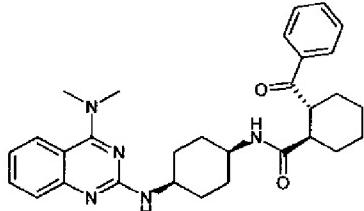
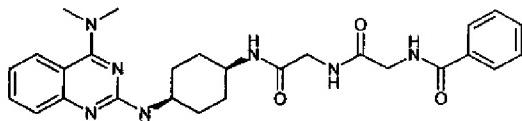
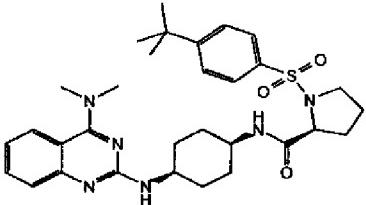
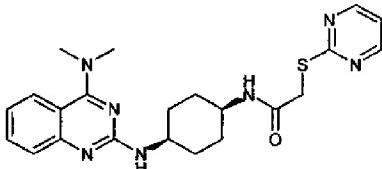
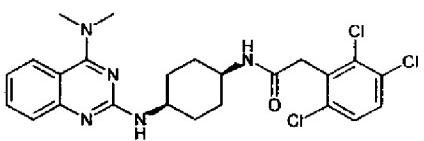
【表96】

(表のつづき)

692		519 (M + H)
693		465 (M + H)
694		462 (M + H)
695		585 (M + H)
696		553 (M + H)
697		515 (M + H)

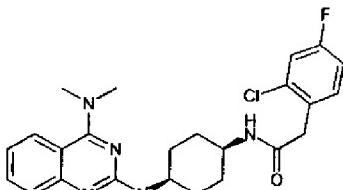
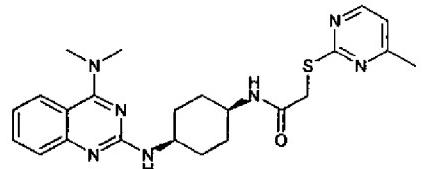
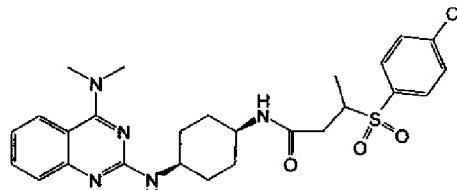
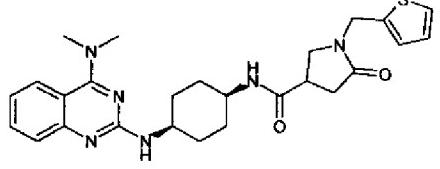
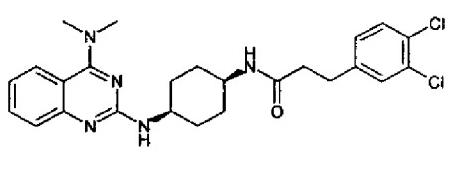
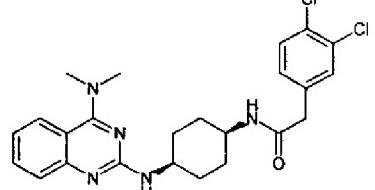
【表97】

(表のつづき)

698		458 (M + H)
699		500 (M + H)
700		504 (M + H)
701		579 (M + H)
702		438 (M + H)
703		506 (M + H)

【表98】

(表のつづき)

704		456 (M + H)
705		452 (M + H)
706		530 (M + H)
707		493 (M + H)
708		486 (M + H)
709		472 (M + H)

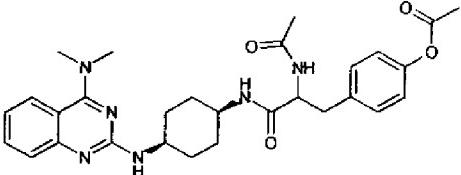
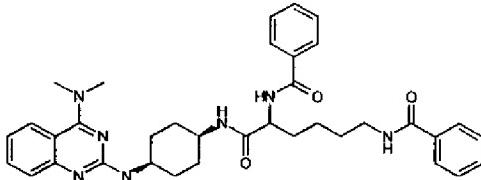
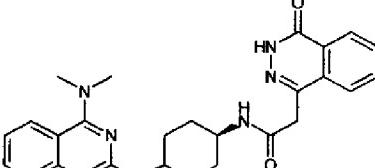
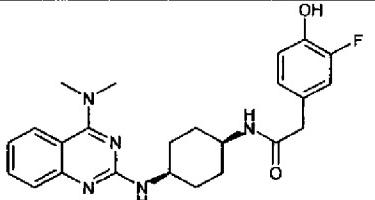
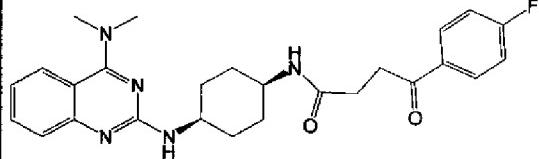
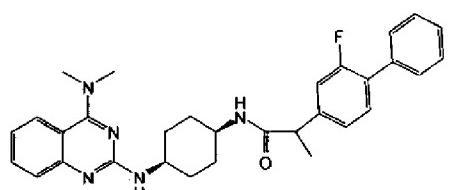
【表99】

(表のつづき)

710		563 (M + H)
711		480 (M + H)
712		464 (M + H)
713		494 (M + H)
714		532 (M + H)
715		546 (M + H)

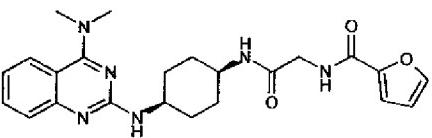
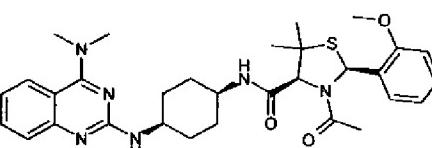
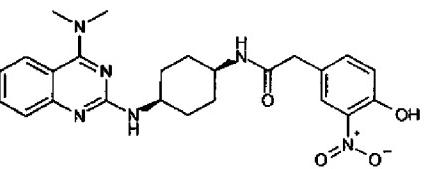
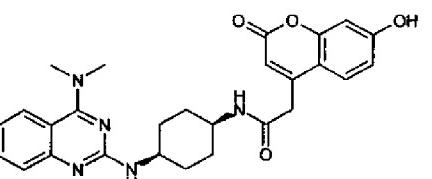
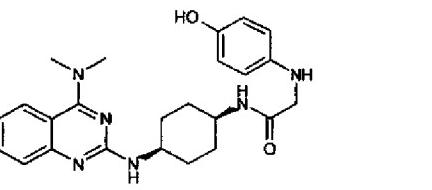
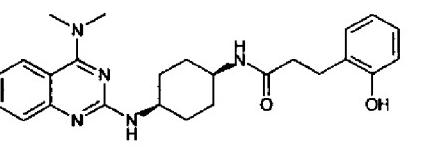
【表100】

(表のつづき)

716		533 (M + H)
717		622 (M + H)
718		472 (M + H)
719		438 (M + H)
720		464 (M + H)
721		512 (M + H)

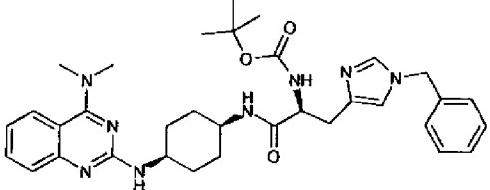
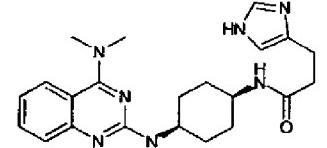
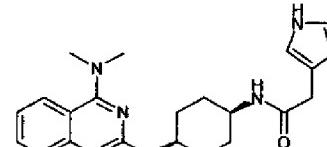
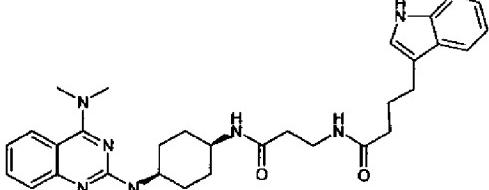
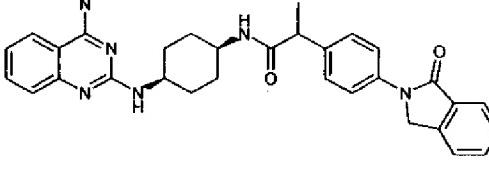
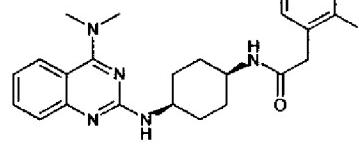
【表101】

(表のつづき)

722		437 (M + H)
723		577 (M + H)
724		465 (M + H)
725		488 (M + H)
726		435 (M + H)
727		434 (M + H)

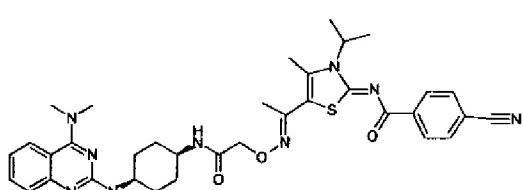
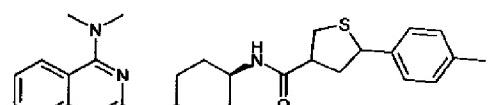
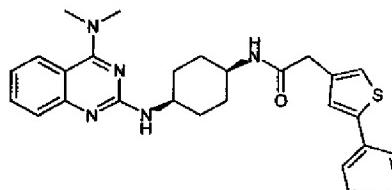
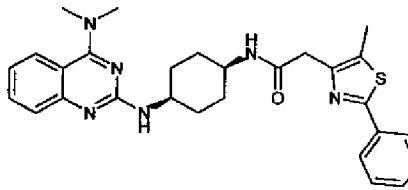
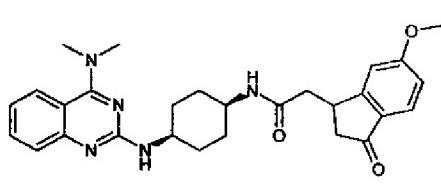
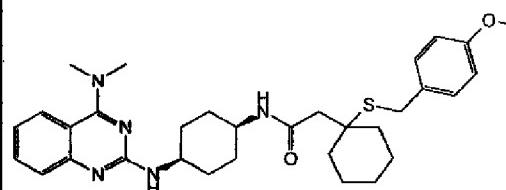
【表102】

(表のつづき)

728		613 (M + H)
729		408 (M + H)
730		394 (M + H)
731		542 (M + H)
732		549 (M + H)
733		530 (M + H)

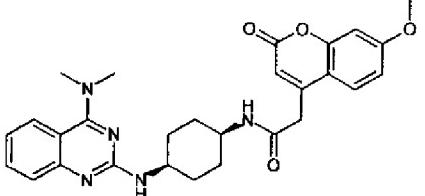
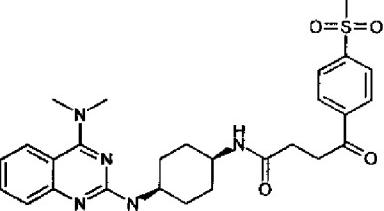
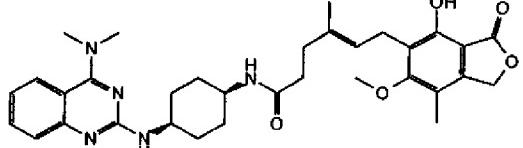
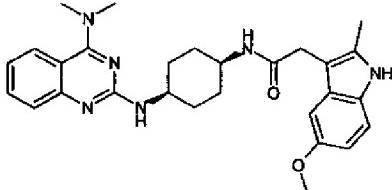
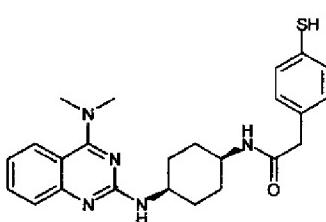
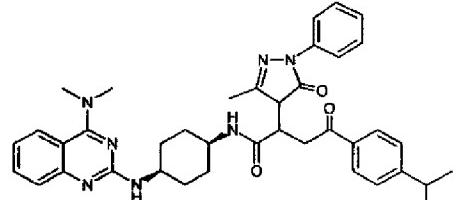
【表103】

(表のつづき)

734		668 (M + H)
735		490 (M + H)
736		486 (M + H)
737		501 (M + H)
738		488 (M + H)
739		562 (M + H)

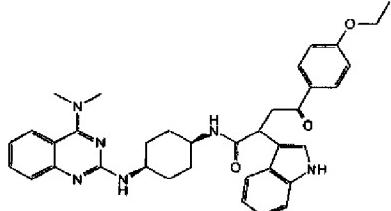
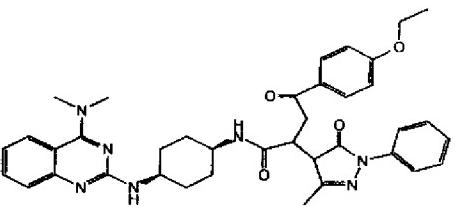
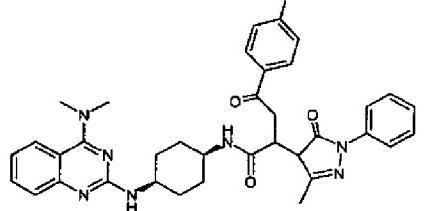
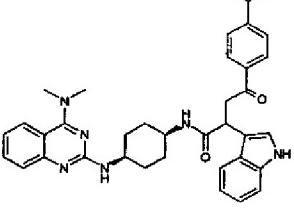
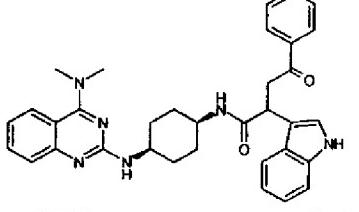
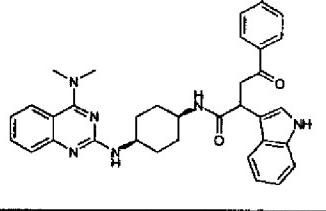
【表104】

(表のつづき)

740		502 (M + H)
741		524 (M + H)
742		588 (M + H)
743		487 (M + H)
744		436 (M + H)
745		660 (M + H)

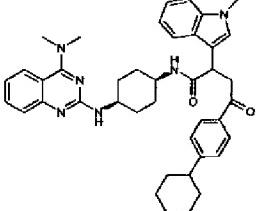
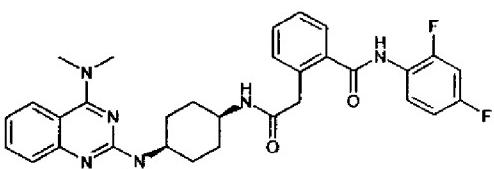
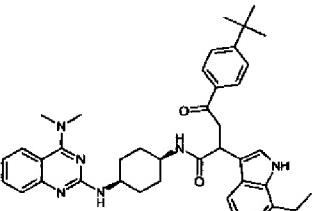
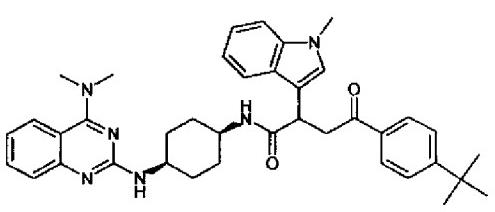
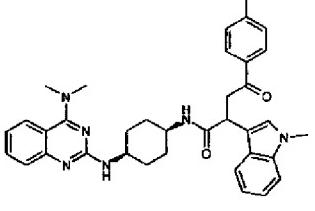
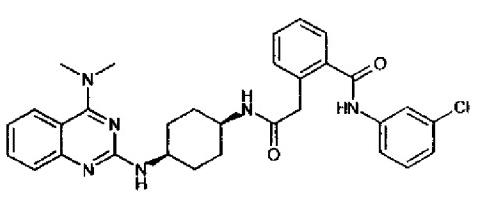
【表105】

(表のつづき)

746		605 (M + H)
747		662 (M + H)
748		696 (M + H)
749		603 (M + H)
750		561 (M + H)
751		639 (M + H)

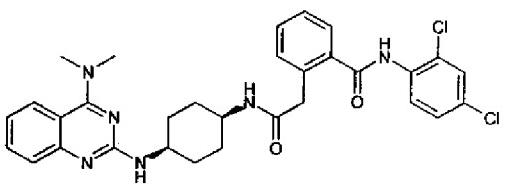
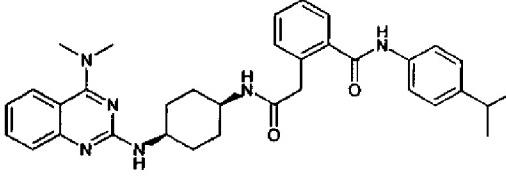
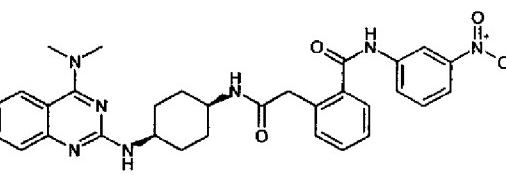
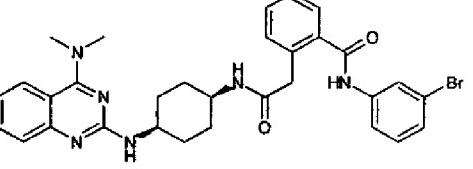
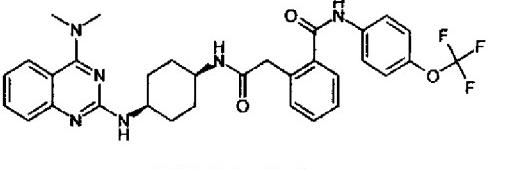
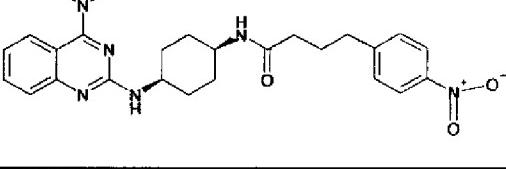
【表106】

(表のつづき)

752		657 (M + H)
753		559 (M + H)
754		645 (M + H)
755		631 (M + H)
756		589 (M + H)
757		557 (M + H)

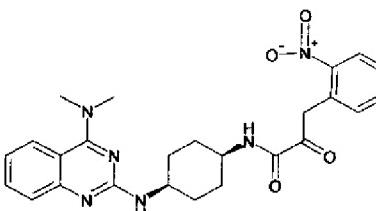
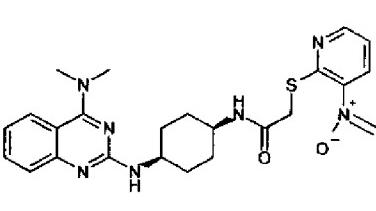
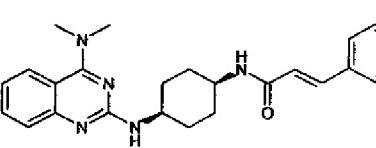
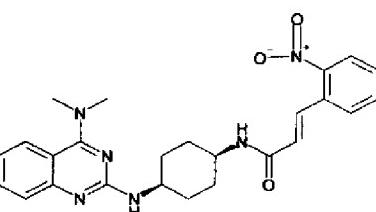
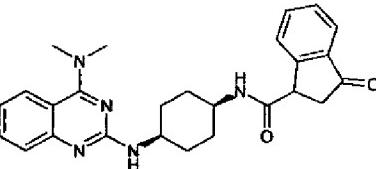
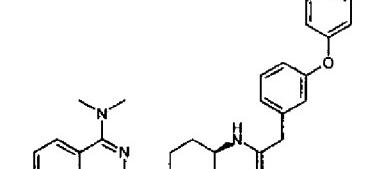
【表107】

(表のつづき)

758		591 (M + H)
759		565 (M + H)
760		568 (M + H)
761		601 (M + H)
762		607 (M + H)
763		477 (M + H)

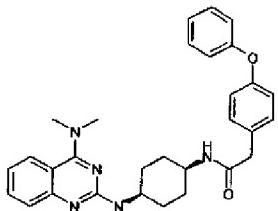
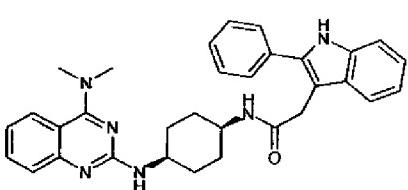
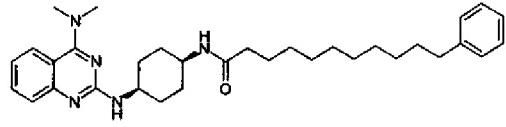
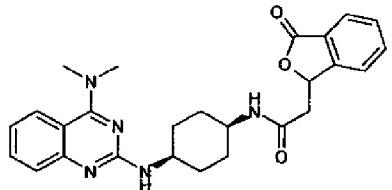
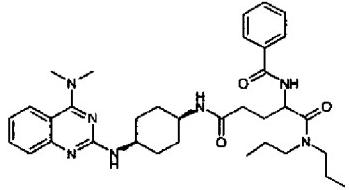
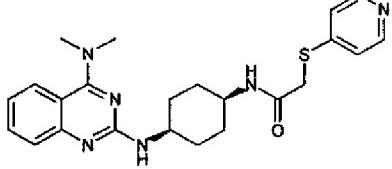
【表108】

(表のつづき)

764		477 ($M + H$)
765		482 ($M + H$)
766		461 ($M + H$)
767		461 ($M + H$)
768		444 ($M + H$)
769		496 ($M + H$)

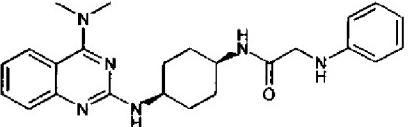
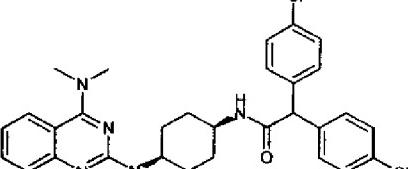
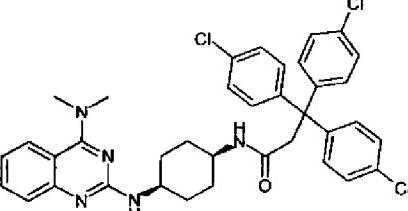
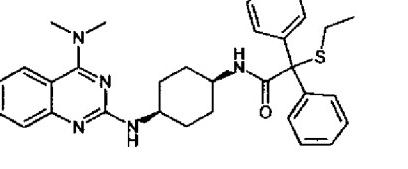
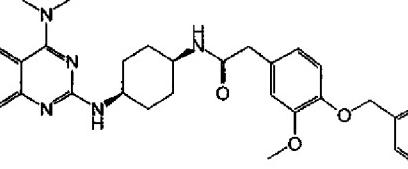
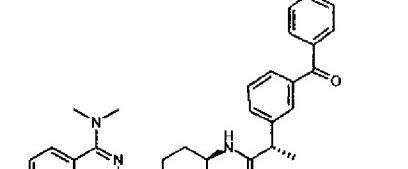
【表109】

(表のつづき)

770		496 (M + H)
771		519 (M + H)
772		530 (M + H)
773		460 (M + H)
774		602 (M + H)
775		437 (M + H)

【表110】

(表のつづき)

776		419 (M + H)
777		548 (M + H)
778		672 (M + H)
779		540 (M + H)
780		540 (M + H)
781		522 (M + H)

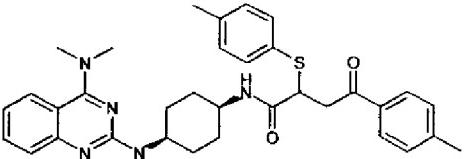
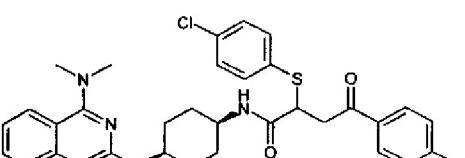
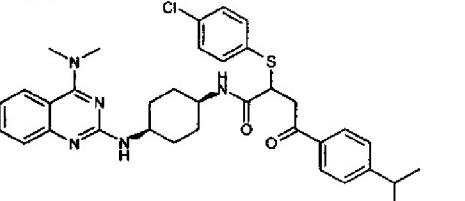
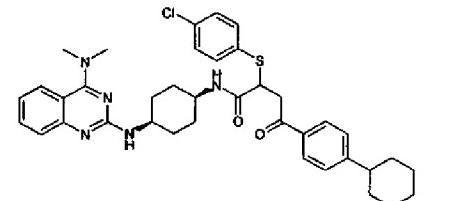
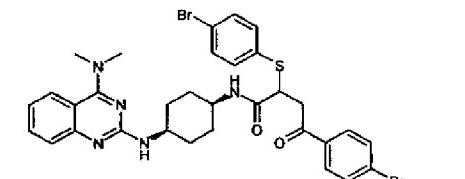
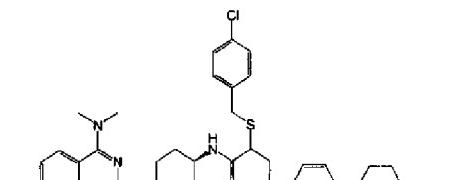
【表111】

(表のつづき)

782		512 ($M + H$)
783		632 ($M + H$)
784		644 ($M + H$)
785		680 ($M + H$)
786		646 ($M + H$)
787		646 ($M + H$)

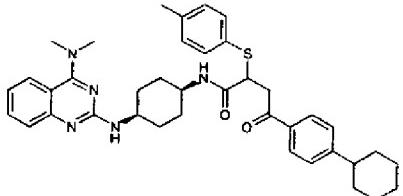
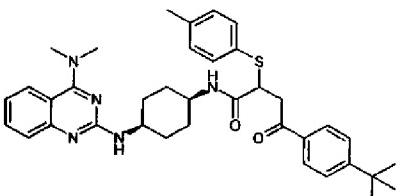
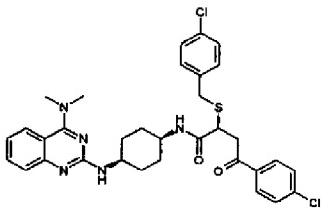
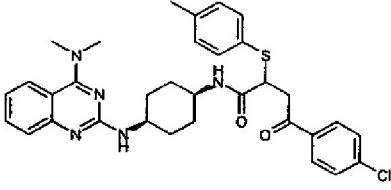
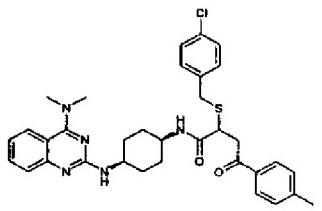
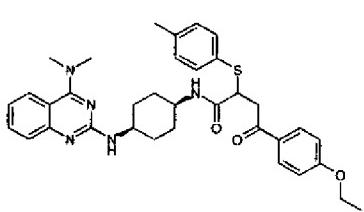
【表112】

(表のつづき)

788		582 (M + H)
789		602 (M + H)
790		630 (M + H)
791		670 (M + H)
792		710 (M + H)
793		684 (M + H)

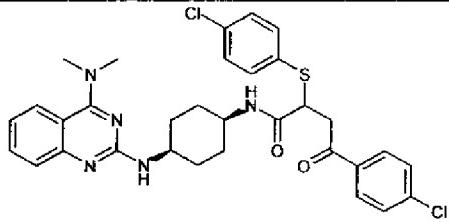
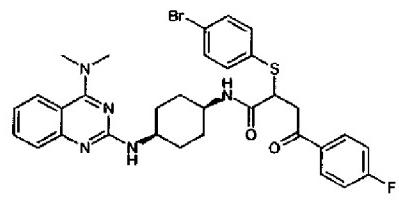
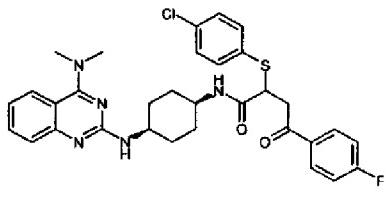
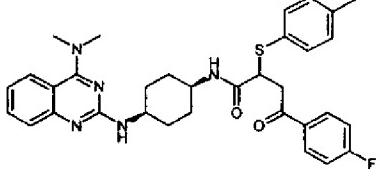
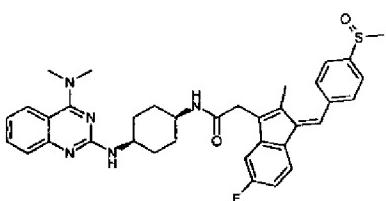
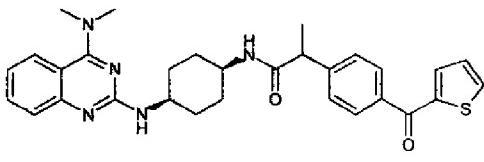
【表113】

(表のつづき)

794		650 (M + H)
795		624 (M + H)
796		636 (M + H)
797		602 (M + H)
798		616 (M + H)
799		612 (M + H)

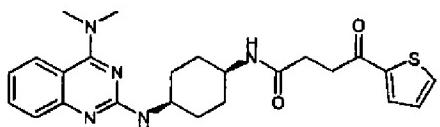
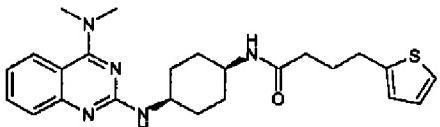
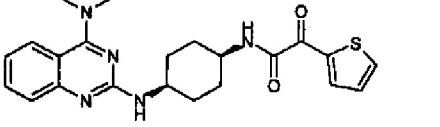
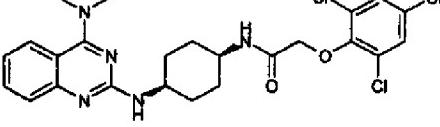
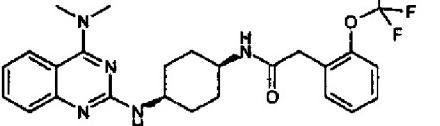
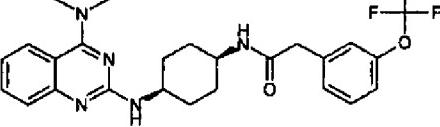
【表114】

(表のつづき)

800		622 (M + H)
801		650 (M + H)
802		606 (M + H)
803		586 (M + H)
804		624 (M + H)
805		528 (M + H)

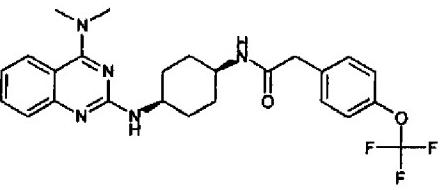
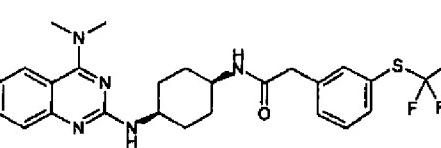
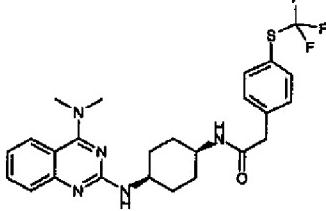
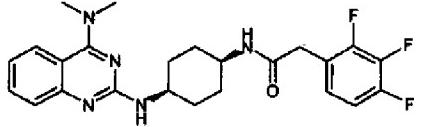
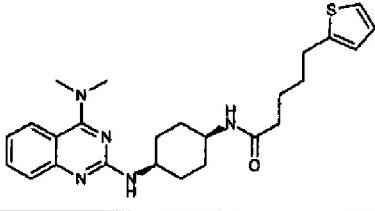
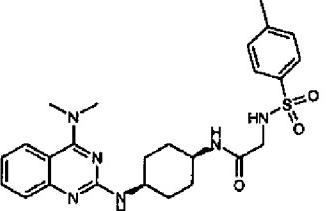
【表115】

(表のつづき)

806		452 (M + H)
807		438 (M + H)
808		424 (M + H)
809		522 (M + H)
810		488 (M + H)
811		488 (M + H)

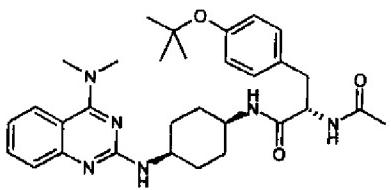
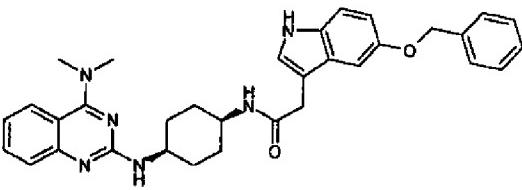
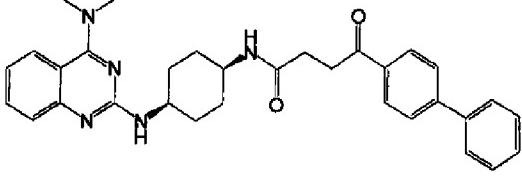
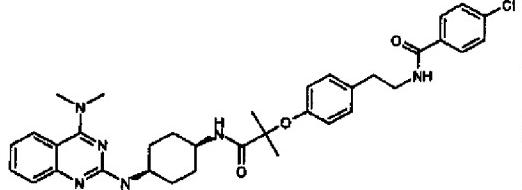
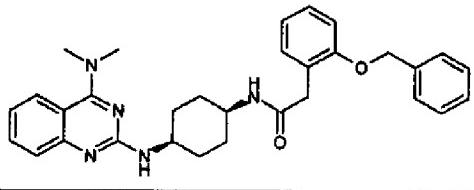
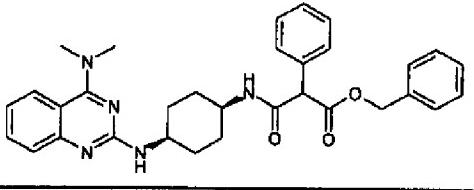
【表116】

(表のつづき)

812		488 (M + H)
813		504 (M + H)
814		504 (M + H)
815		458 (M + H)
816		452 (M + H)
817		497 (M + H)

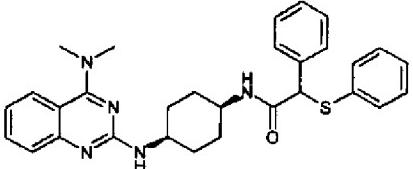
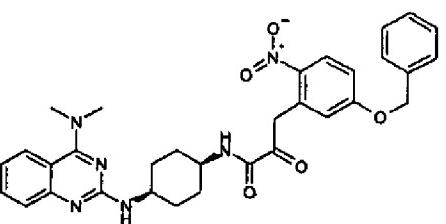
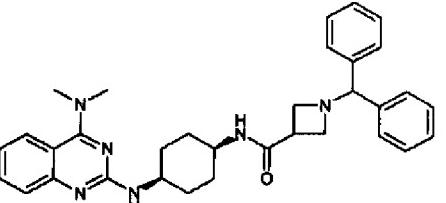
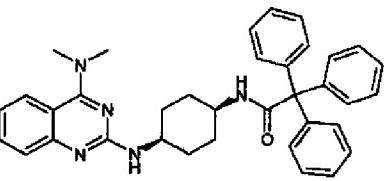
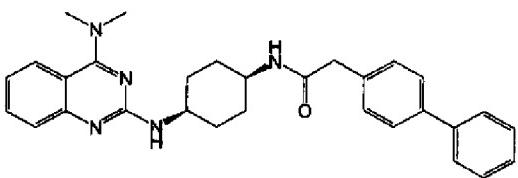
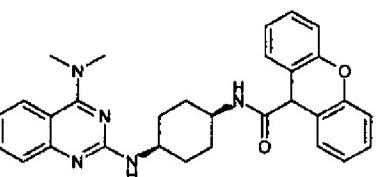
【表117】

(表のつづき)

818		547 (M + H)
819		549 (M + H)
820		522 (M + H)
821		629 (M + H)
822		510 (M + H)
823		538 (M + H)

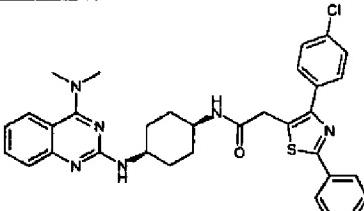
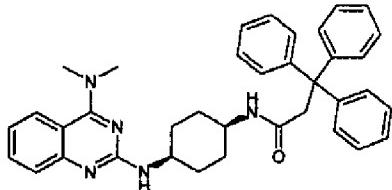
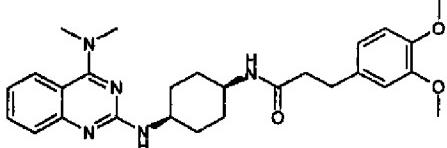
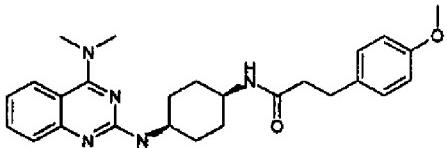
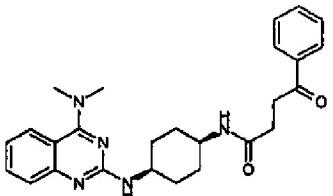
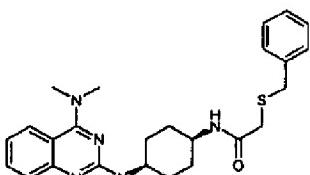
【表118】

(表のつづき)

824		512 (M + H)
825		583 (M + H)
826		535 (M + H)
827		556 (M + H)
828		480 (M + H)
829		494 (M + H)

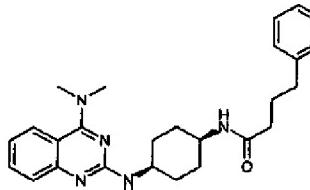
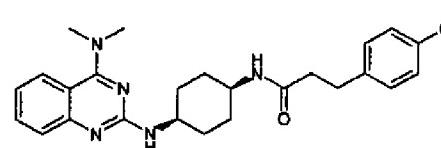
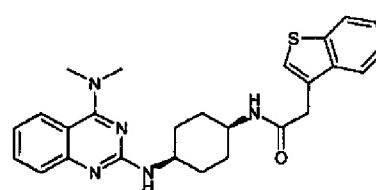
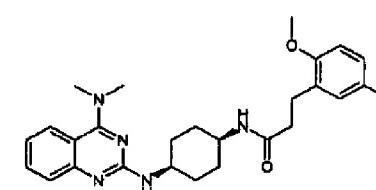
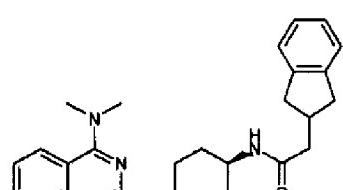
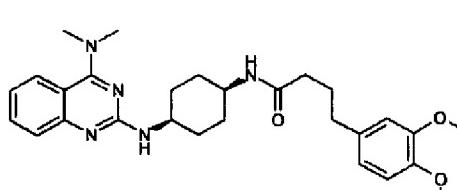
【表119】

(表のつづき)

830		597 (M + H)
831		570 (M + H)
832		478 (M + H)
833		448 (M + H)
834		446 (M + H)
835		450 (M + H)

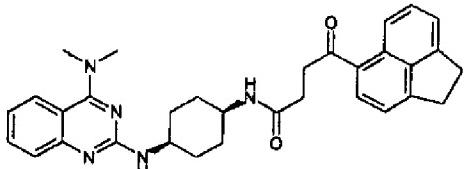
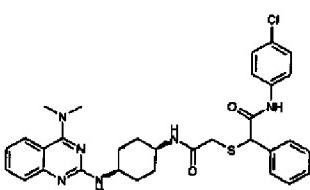
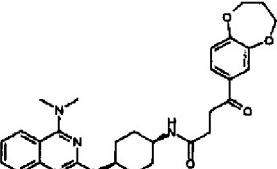
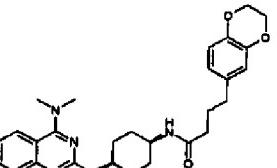
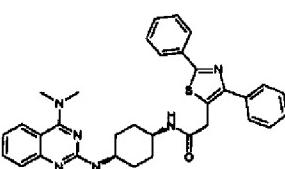
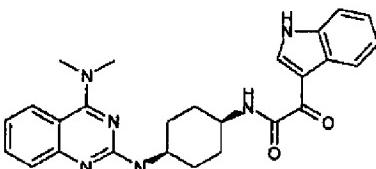
【表120】

(表のつづき)

836		432 (M + H)
837		452 (M + H)
838		460 (M + H)
839		478 (M + H)
840		444 (M + H)
841		492 (M + H)

【表121】

(表のつづき)

842		522 (M + H)
843		603 (M + H)
844		518 (M + H)
845		490 (M + H)
846		563 (M + H)
847		457 (M + H)

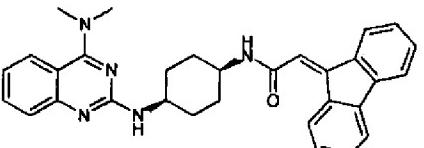
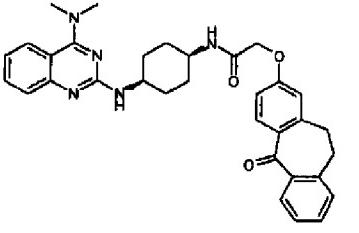
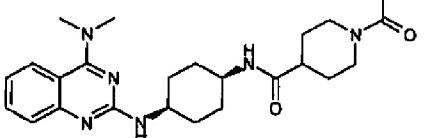
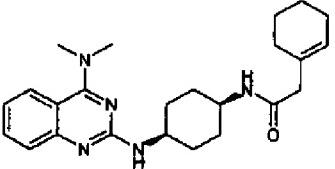
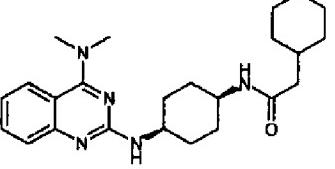
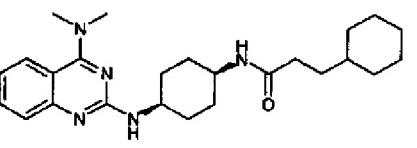
【表122】

(表のつづき)

848		471 (M + H)
849		418 (M + H)
850		463 (M + H)
851		460 (M + H)
852		444 (M + H)
853		576 (M + H)

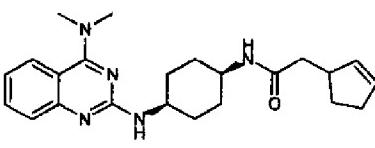
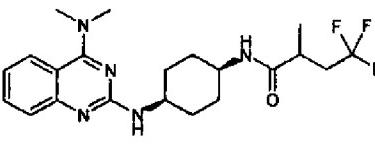
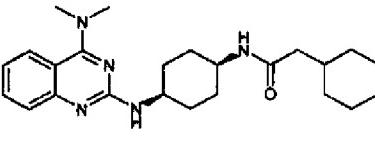
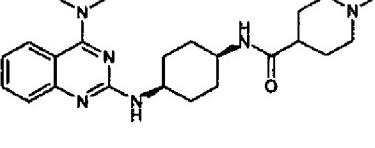
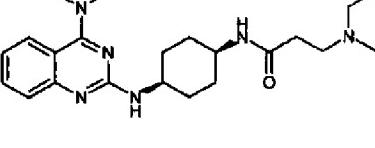
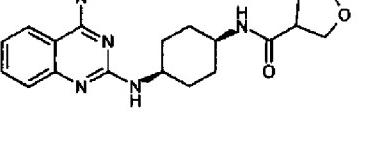
【表123】

(表のつづき)

854		490 (M + H)
855		550 (M + H)
856		439 (M + H)
857		408 (M + H)
858		410 (M + H)
859		424 (M + H)

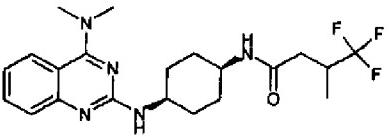
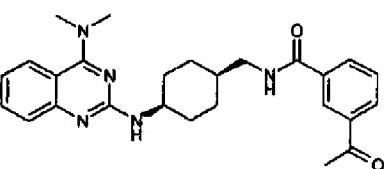
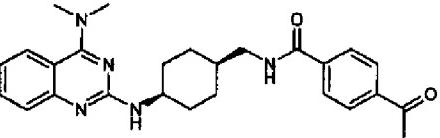
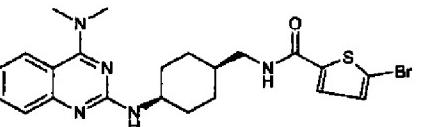
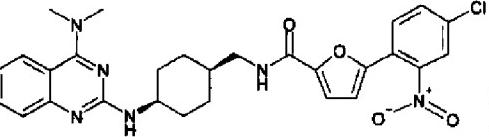
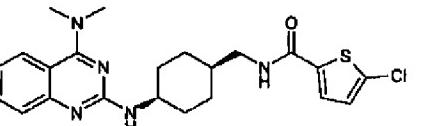
【表124】

(表のつづき)

860		394 (M + H)
861		424 (M + H)
862		424 (M + H)
863		411 (M + H)
864		425 (M + H)
865		384 (M + H)

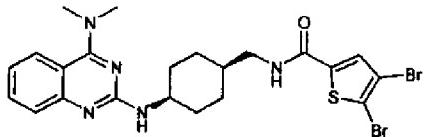
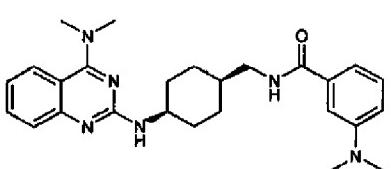
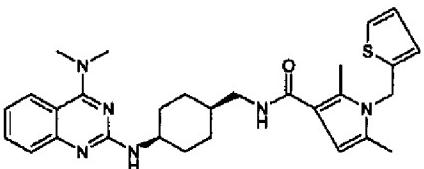
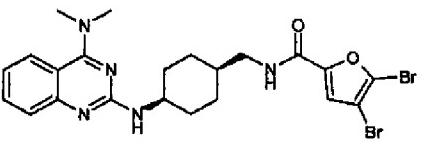
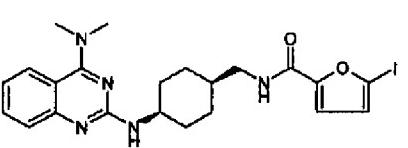
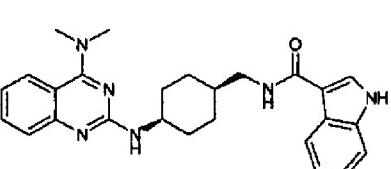
【表125】

(表のつづき)

866		424 ($M + H$)
867		446 ($M + H$)
868		446 ($M + H$)
869		488 ($M + H$)
870		549 ($M + H$)
871		444 ($M + H$)

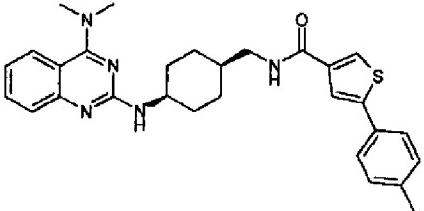
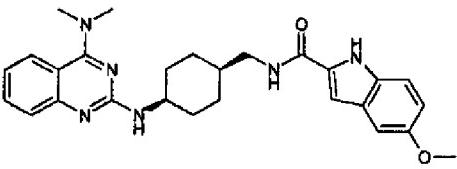
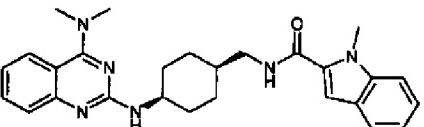
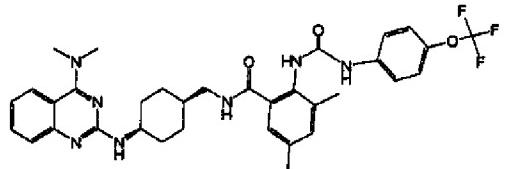
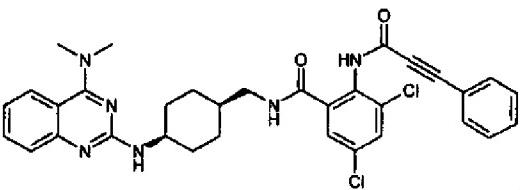
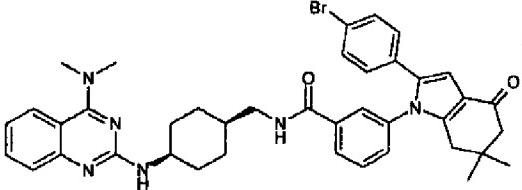
【表126】

(表のつづき)

872		566 (M + H)
873		447 (M + H)
874		517 (M + H)
875		550 (M + H)
876		520 (M + H)
877		443 (M + H)

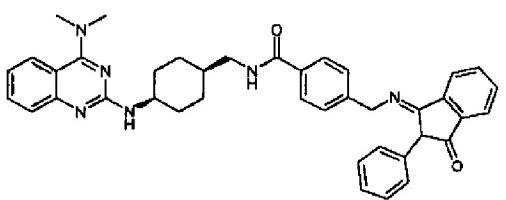
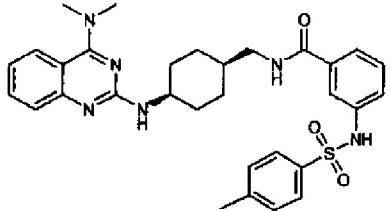
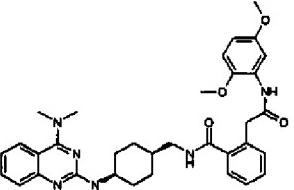
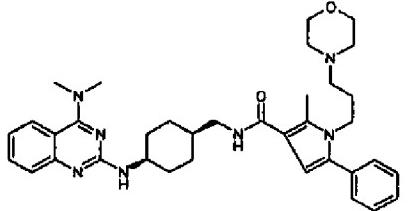
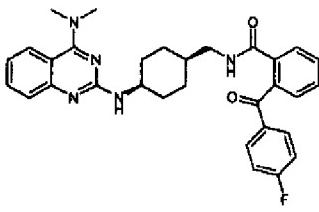
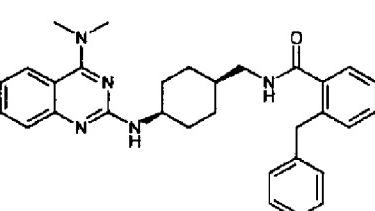
【表127】

(表のつづき)

878		500 (M + H)
879		473 (M + H)
880		457 (M + H)
881		650 (M + H)
882		615 (M + H)
883		719 (M + H)

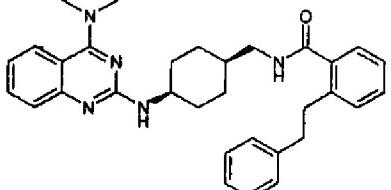
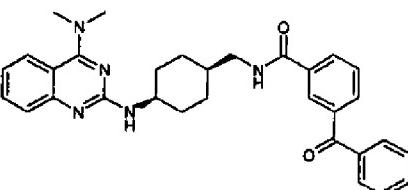
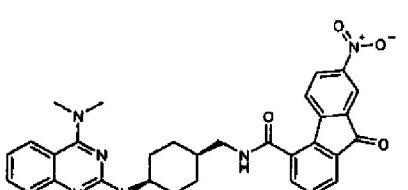
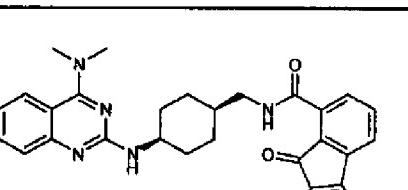
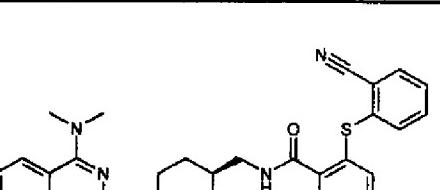
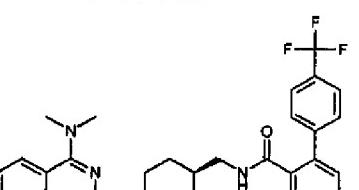
【表128】

(表のつづき)

884		637 (M + H)
885		573 (M + H)
886		597 (M + H)
887		610 (M + H)
888		526 (M + H)
889		494 (M + H)

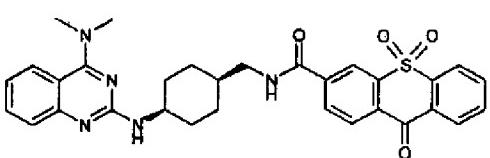
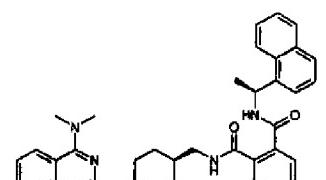
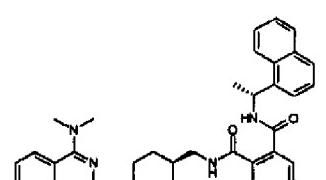
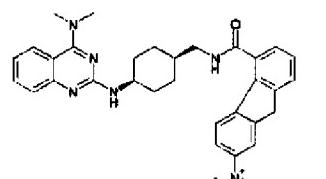
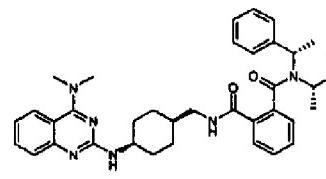
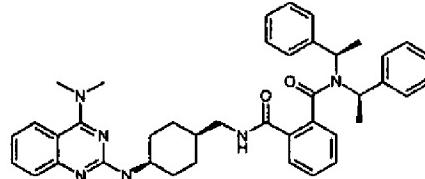
【表129】

(表のつづき)

890		508 (M + H)
891		508 (M + H)
892		551 (M + H)
893		506 (M + H)
894		537 (M + H)
895		548 (M + H)

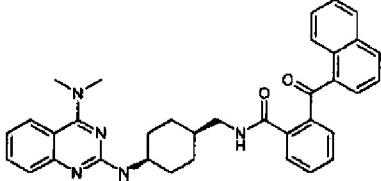
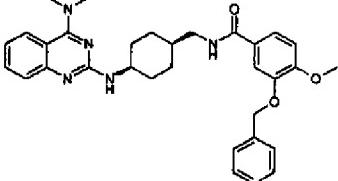
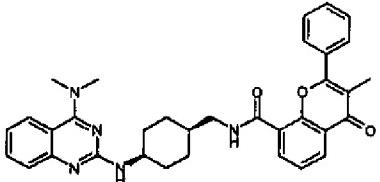
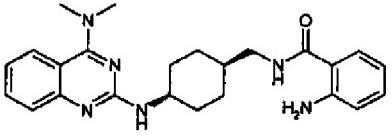
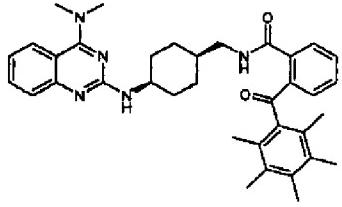
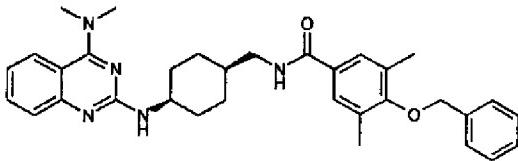
【表130】

(表のつづき)

896		570 (M + H)
897		601 (M + H)
898		601 (M + H)
899		537 (M + H)
900		655 (M + H)
901		655 (M + H)

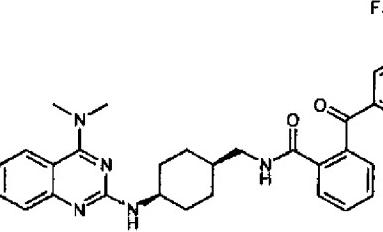
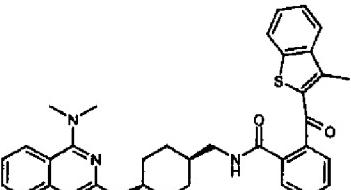
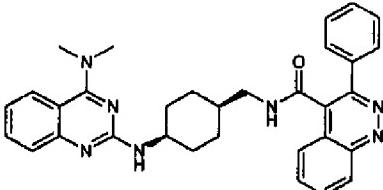
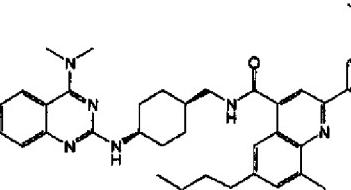
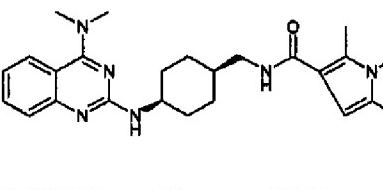
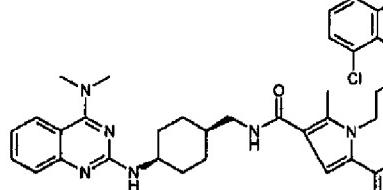
【表131】

(表のつづき)

902		558 (M + H)
903		540 (M + H)
904		562 (M + H)
905		419 (M + H)
906		578 (M + H)
907		538 (M + H)

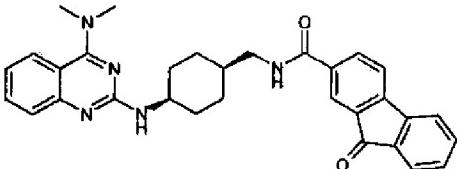
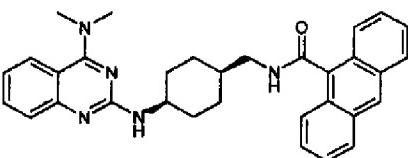
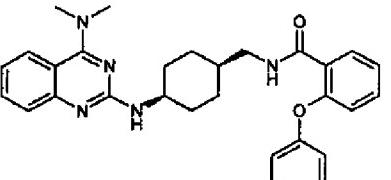
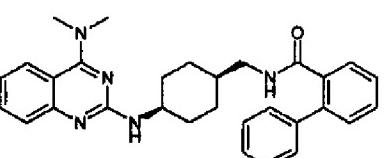
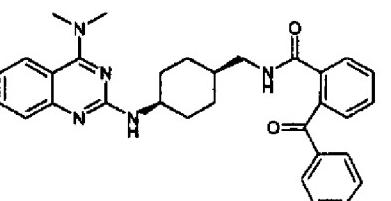
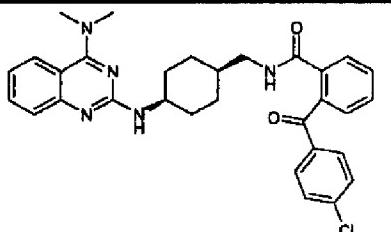
【表132】

(表のつづき)

908		644 ($M + H$)
909		578 ($M + H$)
910		532 ($M + H$)
911		661 ($M + H$)
912		559 ($M + H$)
913		685 ($M + H$)

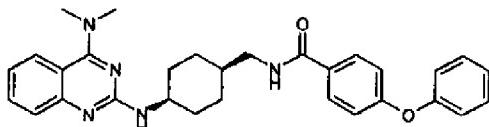
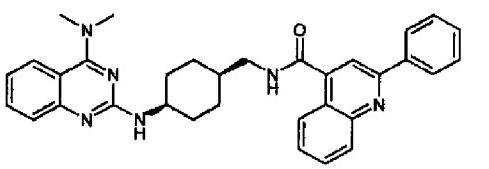
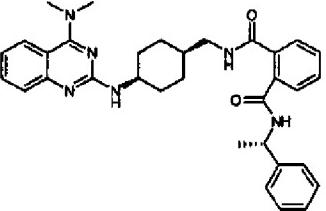
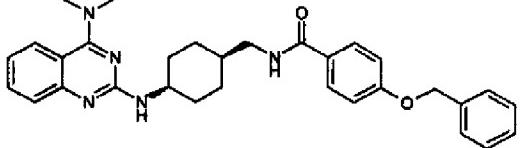
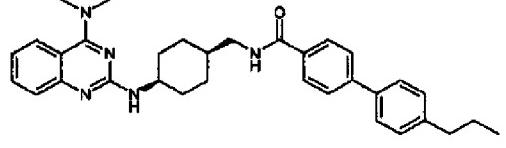
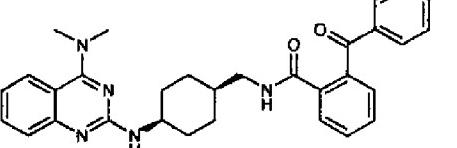
【表133】

(表のつづき)

914		506 (M + H)
915		504 (M + H)
916		496 (M + H)
917		480 (M + H)
918		508 (M + H)
919		542 (M + H)

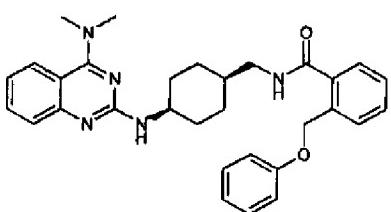
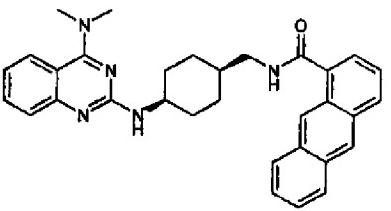
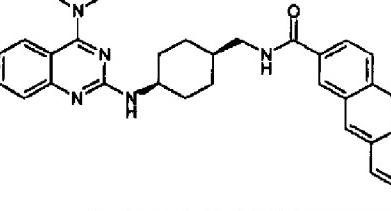
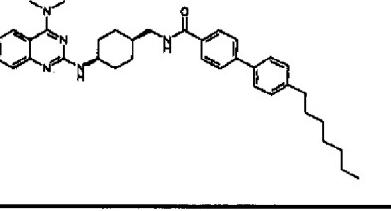
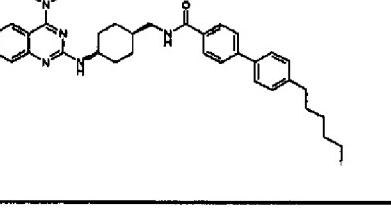
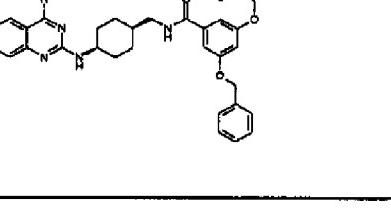
【表134】

(表のつづき)

920		496 ($M + H$)
921		531 ($M + H$)
922		551 ($M + H$)
923		510 ($M + H$)
924		522 ($M + H$)
925		522 ($M + H$)

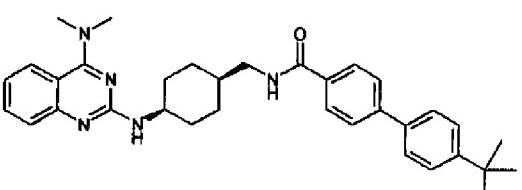
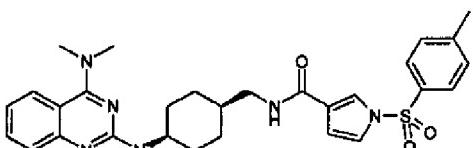
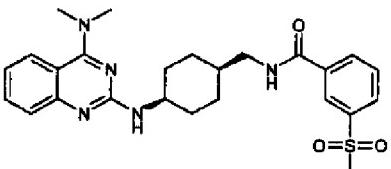
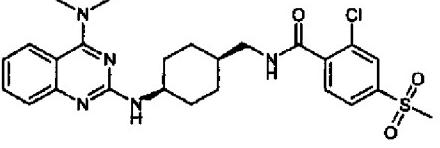
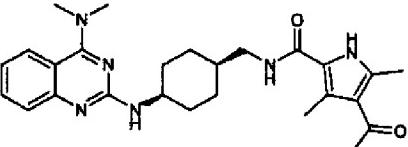
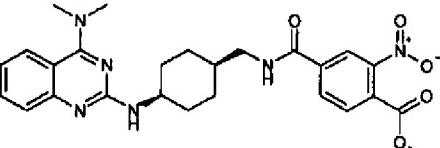
【表135】

(表のつづき)

926		510 ($M + H$)
927		504 ($M + H$)
928		504 ($M + H$)
929		578 ($M + H$)
930		564 ($M + H$)
931		616 ($M + H$)

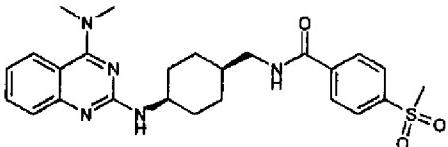
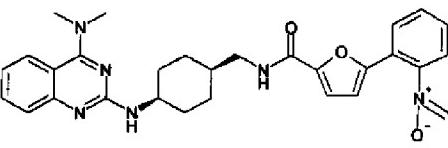
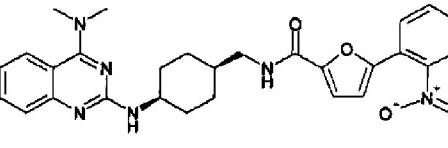
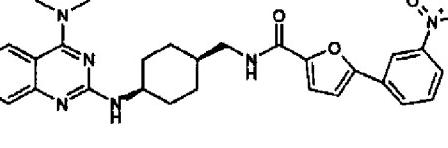
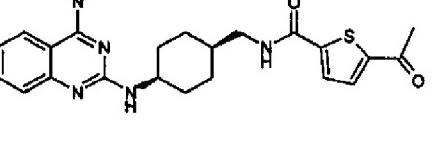
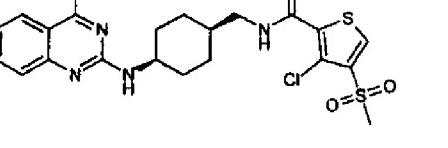
【表136】

(表のつづき)

932		536 (M + H)
933		547 (M + H)
934		482 (M + H)
935		516 (M + H)
936		463 (M + H)
937		507 (M + H)

【表137】

(表のつづき)

938		482 (M + H)
939		515 (M + H)
940		529 (M + H)
941		515 (M + H)
942		452 (M + H)
943		522 (M + H)

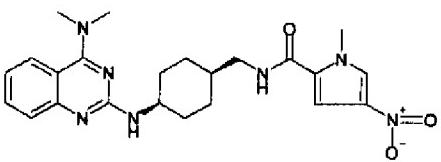
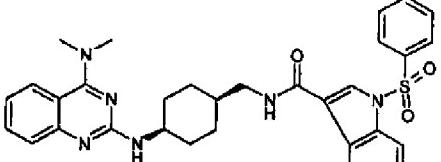
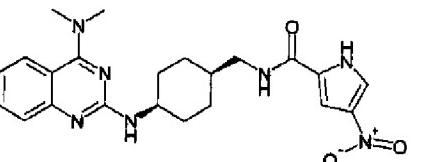
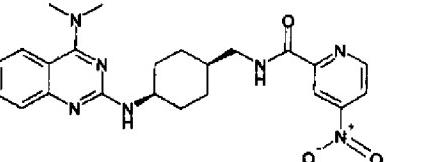
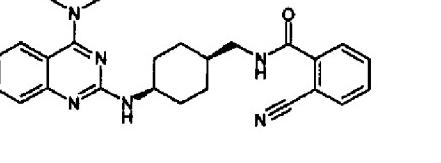
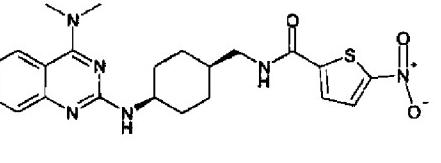
【表138】

(表のつづき)

944		596 (M + H)
945		688 (M + H)
946		488 (M + H)
947		471 (M + H)
948		455 (M + H)
949		564 (M + H)

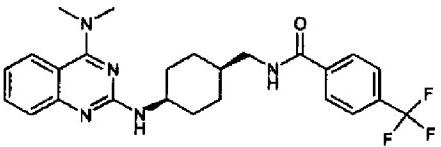
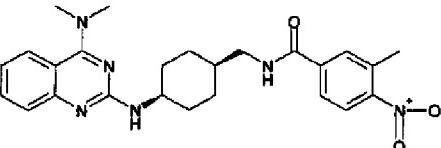
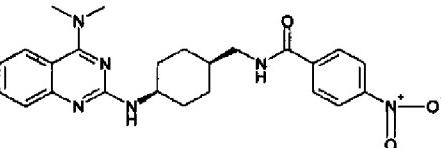
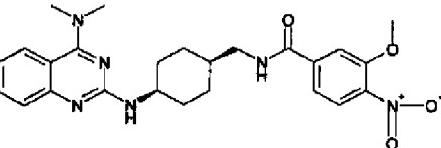
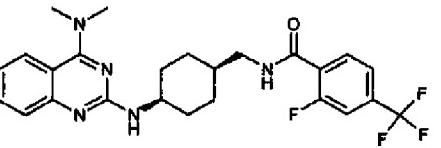
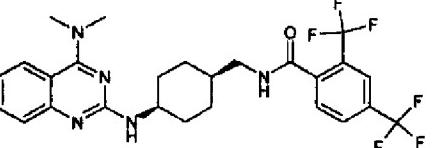
【表139】

(表のつづき)

950		452 (M + H)
951		583 (M + H)
952		438 (M + H)
953		450 (M + H)
954		429 (M + H)
955		455 (M + H)

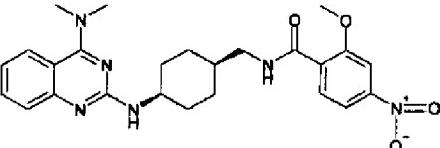
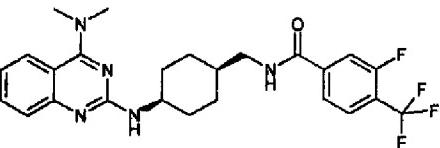
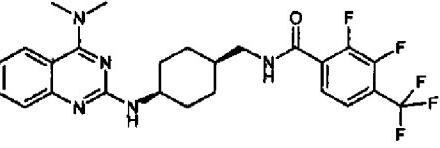
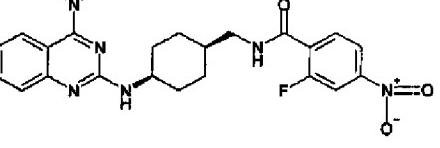
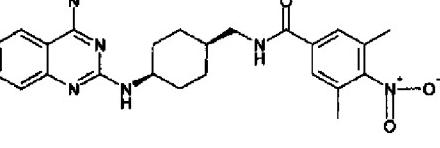
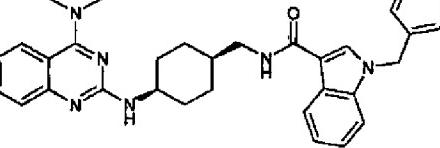
【表140】

(表のつづき)

956		472 (M + H)
957		463 (M + H)
958		449 (M + H)
959		479 (M + H)
960		490 (M + H)
961		540 (M + H)

【表141】

(表のつづき)

962		479 (M + H)
963		490 (M + H)
964		508 (M + H)
965		467 (M + H)
966		477 (M + H)
967		533 (M + H)

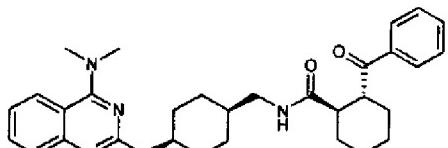
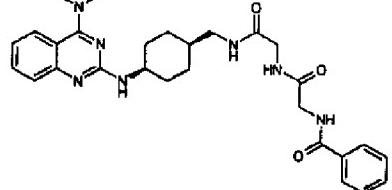
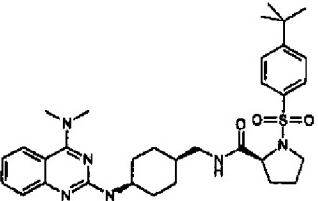
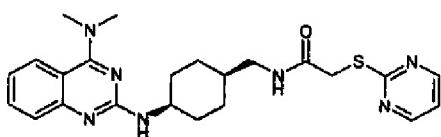
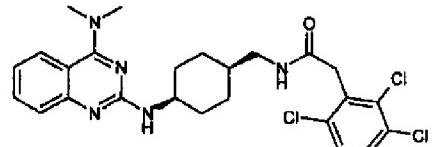
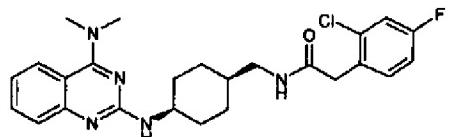
【表142】

(表のつづき)

968		479 (M + H)
969		476 (M + H)
970		599 (M + H)
971		567 (M + H)
972		529 (M + H)
973		472 (M + H)

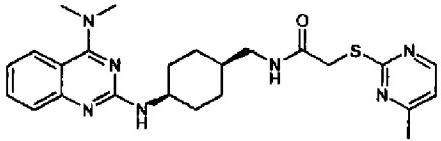
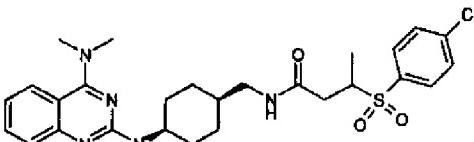
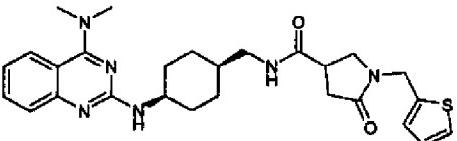
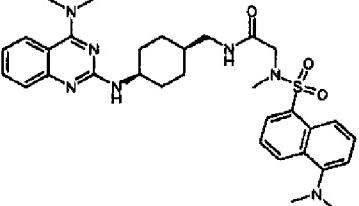
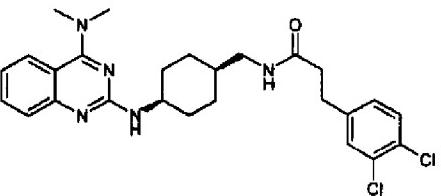
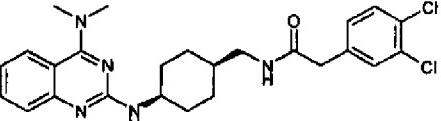
【表143】

(表のつづき)

974		514 (M + H)
975		518 (M + H)
976		593 (M + H)
977		452 (M + H)
978		520 (M + H)
979		470 (M + H)

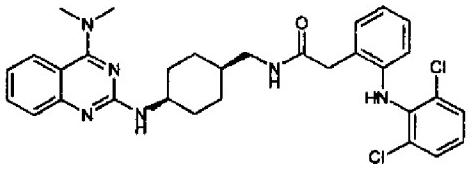
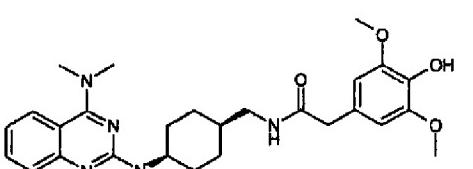
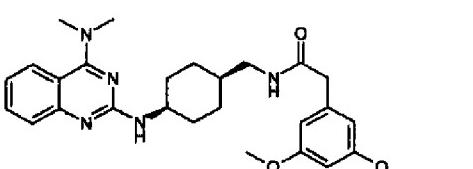
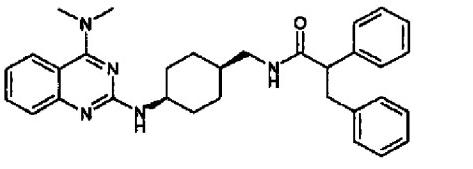
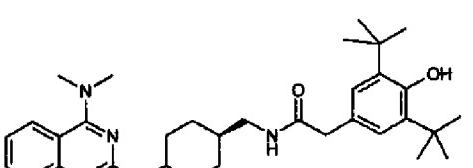
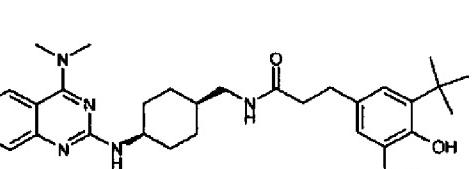
【表144】

(表のつづき)

980		466 (M + H)
981		544 (M + H)
982		507 (M + H)
983		604 (M + H)
984		500 (M + H)
985		486 (M + H)

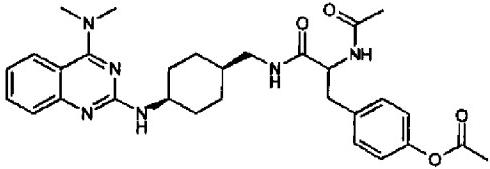
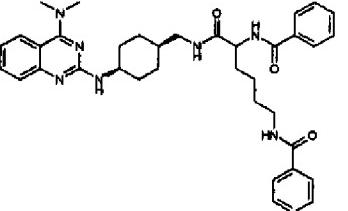
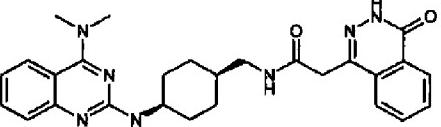
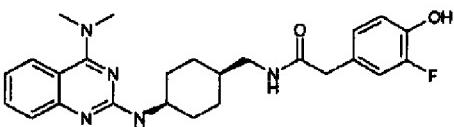
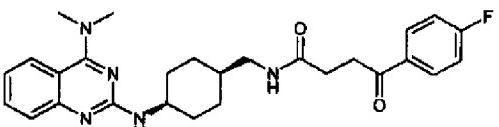
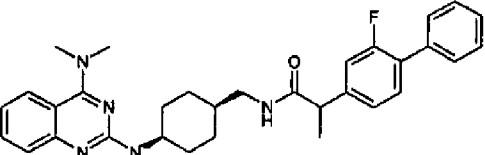
【表145】

(表のつづき)

986		577 (M + H)
987		494 (M + H)
988		478 (M + H)
989		508 (M + H)
990		546 (M + H)
991		560 (M + H)

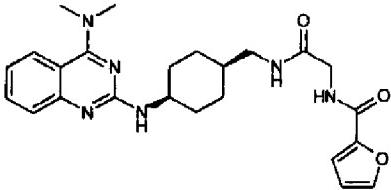
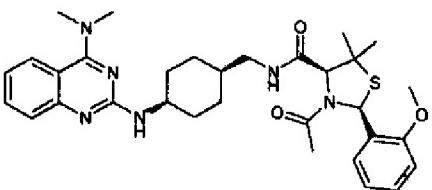
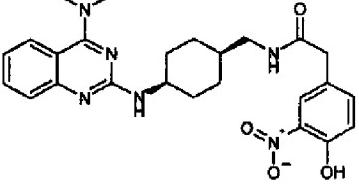
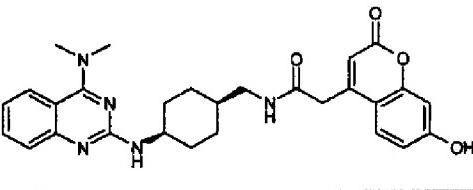
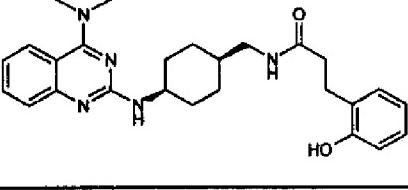
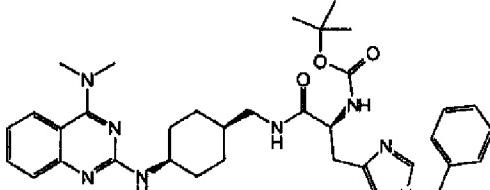
【表146】

(表のつづき)

992		547 ($M + H$)
993		636 ($M + H$)
994		486 ($M + H$)
995		452 ($M + H$)
996		478 ($M + H$)
997		526 ($M + H$)

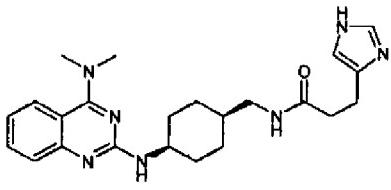
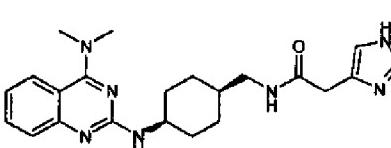
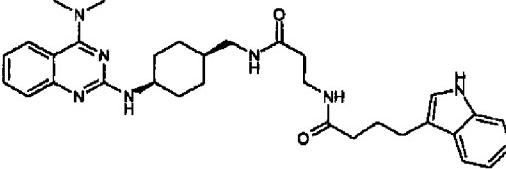
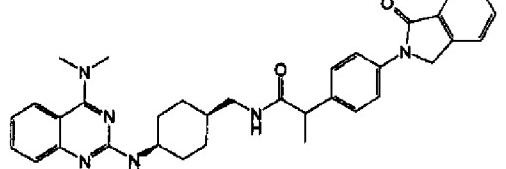
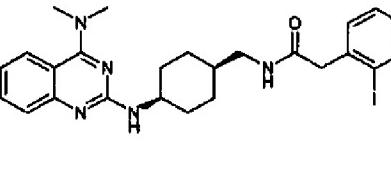
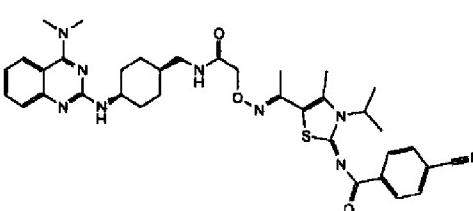
【表147】

(表のつづき)

998		451 (M + H)
999		591 (M + H)
1000		479 (M + H)
1001		502 (M + H)
1002		448 (M + H)
1003		627 (M + H)

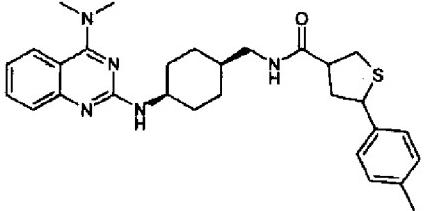
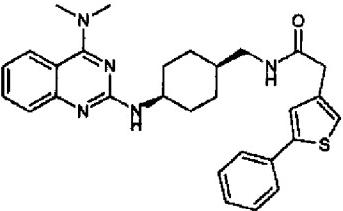
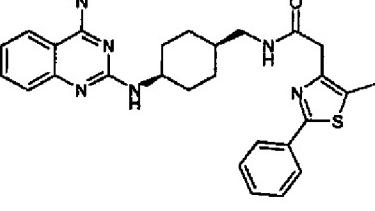
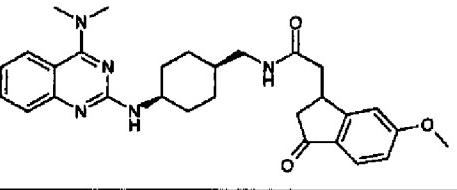
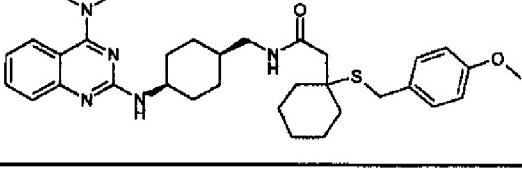
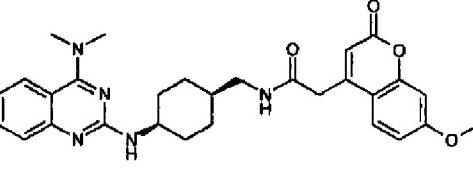
【表148】

(表のつづき)

1004		422 (M + H)
1005		408 (M + H)
1006		556 (M + H)
1007		563 (M + H)
1008		544 (M + H)
1009		682 (M + H)

【表149】

(表のつづき)

1010		504 (M + H)
1011		500 (M + H)
1012		515 (M + H)
1013		502 (M + H)
1014		576 (M + H)
1015		516 (M + H)

【表150】

(表のつづき)

1016		538 (M + H)
1017		602 (M + H)
1018		501 (M + H)
1019		450 (M + H)
1020		674 (M + H)
1021		619 (M + H)

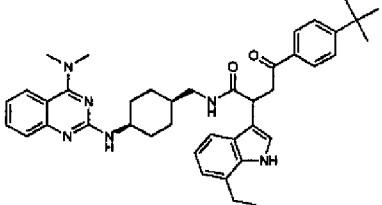
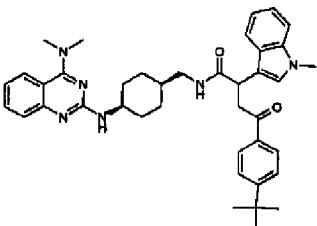
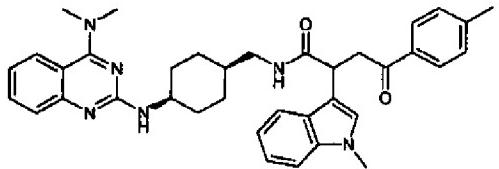
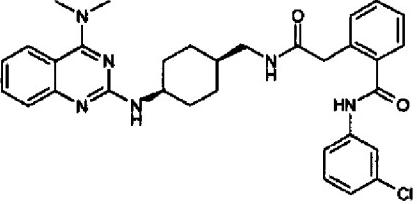
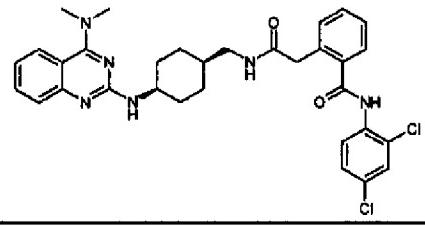
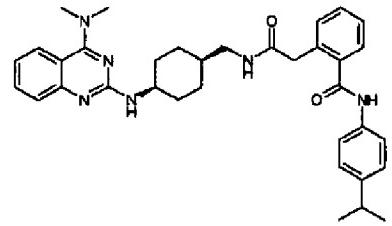
【表151】

(表のつづき)

1022		676 (M + H)
1023		710 (M + H)
1024		617 (M + H)
1025		575 (M + H)
1026		653 (M + H)
1027		671 (M + H)

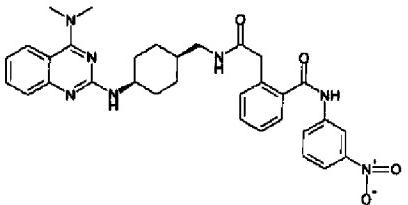
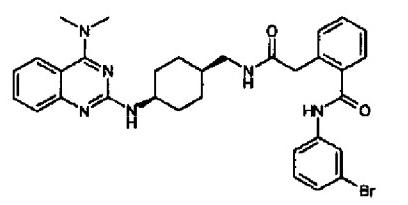
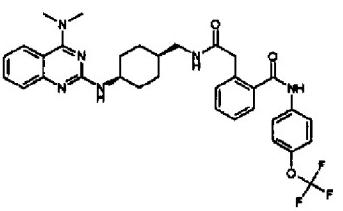
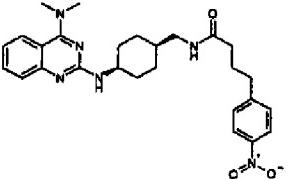
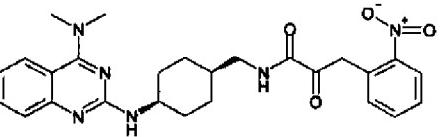
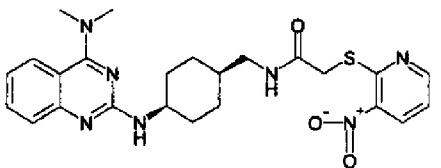
【表152】

(表のつづき)

1028		659 (M + H)
1029		645 (M + H)
1030		603 (M + H)
1031		571 (M + H)
1032		605 (M + H)
1033		579 (M + H)

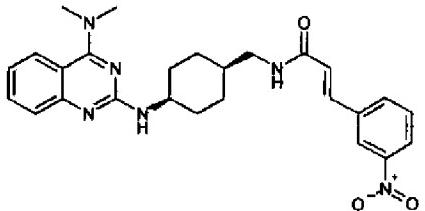
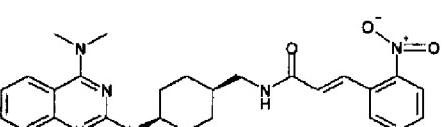
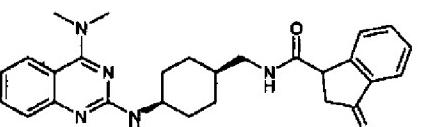
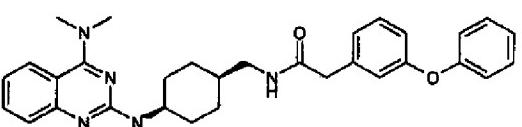
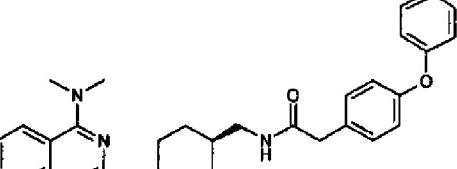
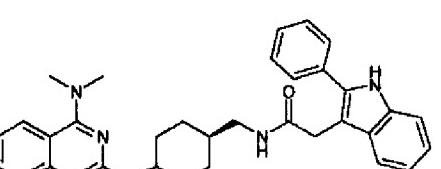
【表153】

(表のつづき)

1034		582 (M + H)
1035		615 (M + H)
1036		621 (M + H)
1037		491 (M + H)
1038		491 (M + H)
1039		496 (M + H)

【表154】

(表のつづき)

1040		475 ($M + H$)
1041		475 ($M + H$)
1042		458 ($M + H$)
1043		510 ($M + H$)
1044		510 ($M + H$)
1045		533 ($M + H$)

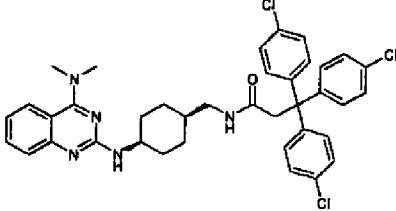
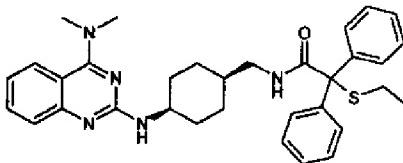
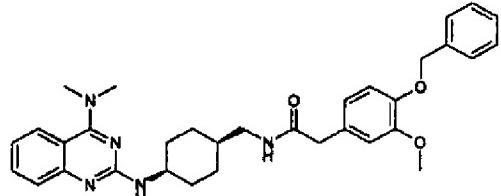
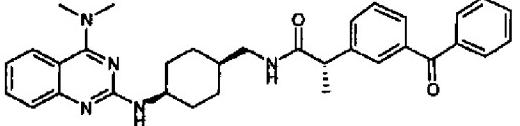
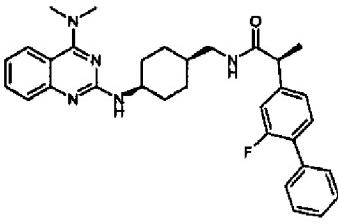
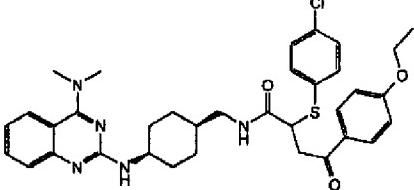
【表155】

(表のつづき)

1046		544 (M + H)
1047		474 (M + H)
1048		616 (M + H)
1049		451 (M + H)
1050		433 (M + H)
1051		562 (M + H)

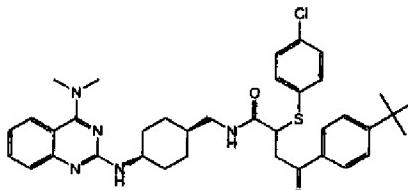
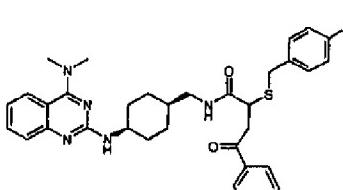
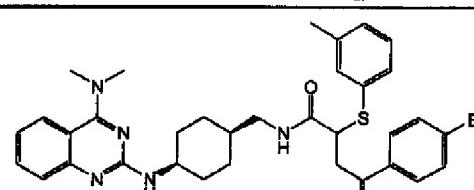
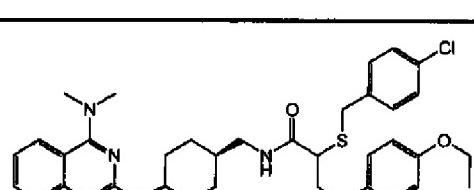
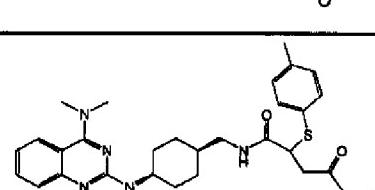
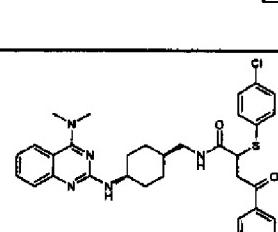
【表156】

(表のつづき)

1052		686 (M + H)
1053		554 (M + H)
1054		554 (M + H)
1055		536 (M + H)
1056		526 (M + H)
1057		646 (M + H)

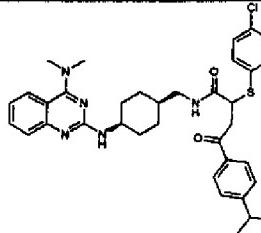
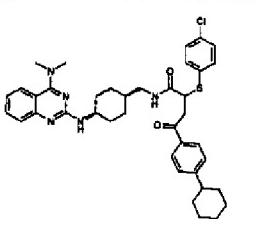
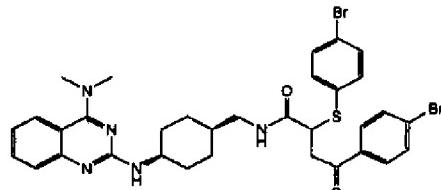
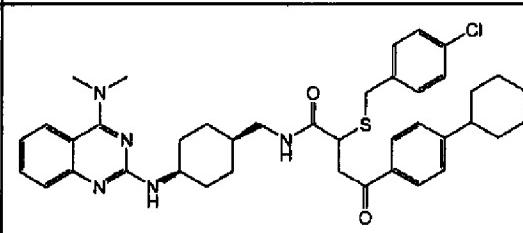
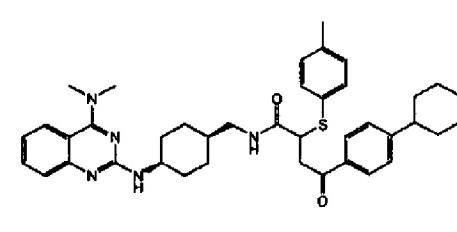
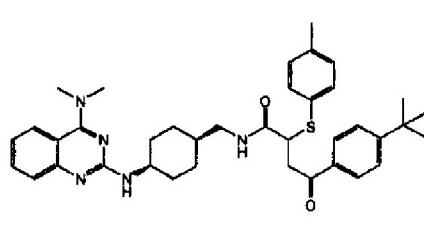
【表157】

(表のつづき)

1058		658 (M + H)
1059		694 (M + H)
1060		660 (M + H)
1061		660 (M + H)
1062		596 (M + H)
1063		616 (M + H)

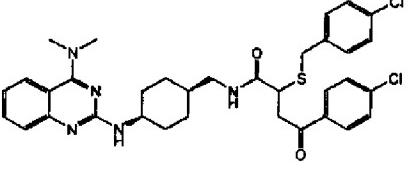
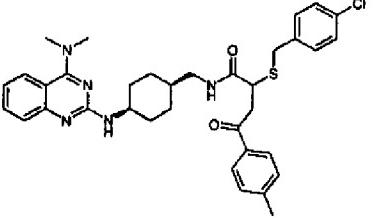
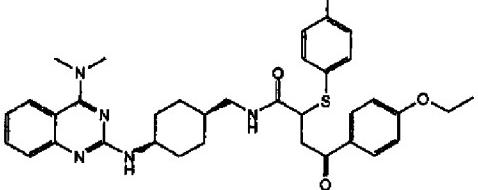
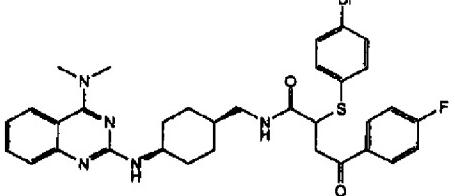
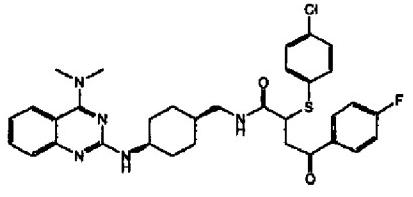
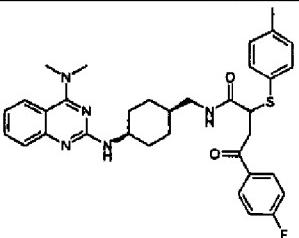
【表158】

(表のつづき)

1064		644 (M + H)
1065		684 (M + H)
1066		724 (M + H)
1067		698 (M + H)
1068		664 (M + H)
1069		638 (M + H)

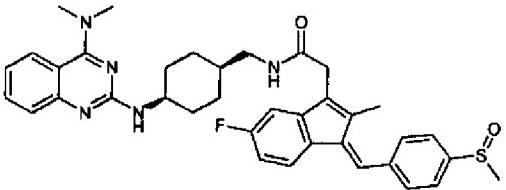
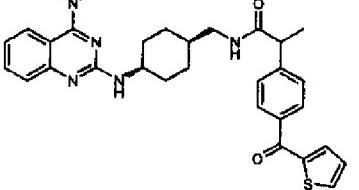
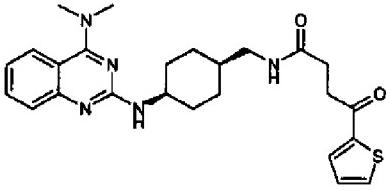
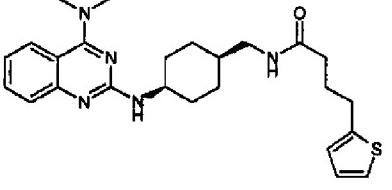
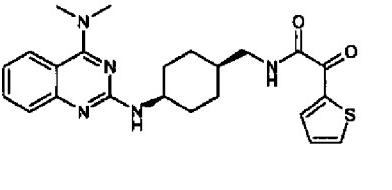
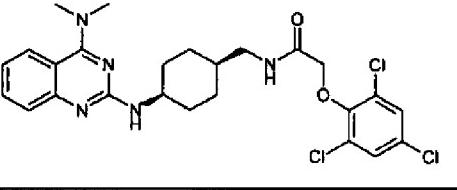
【表159】

(表のつづき)

1070		650 (M + H)
1071		630 (M + H)
1072		626 (M + H)
1073		664 (M + H)
1074		620 (M + H)
1075		600 (M + H)

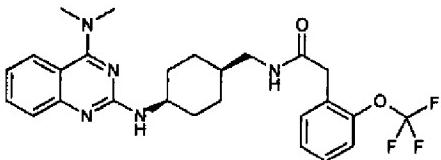
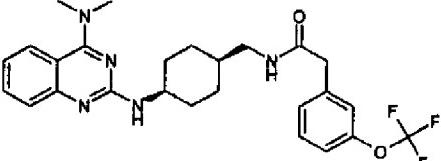
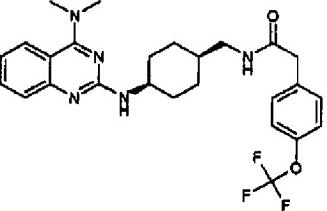
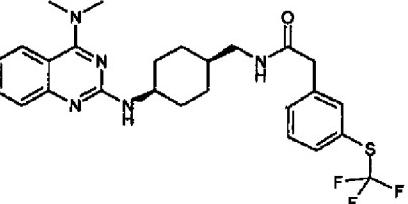
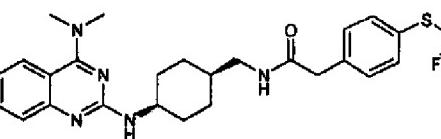
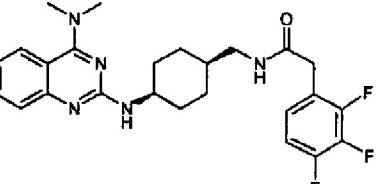
【表160】

(表のつづき)

1076		638 (M + H)
1077		542 (M + H)
1078		466 (M + H)
1079		452 (M + H)
1080		438 (M + H)
1081		536 (M + H)

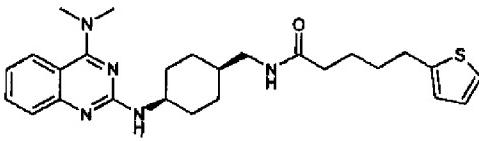
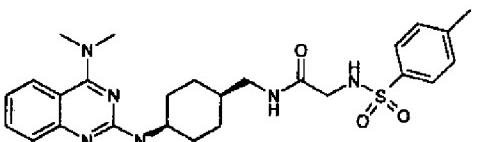
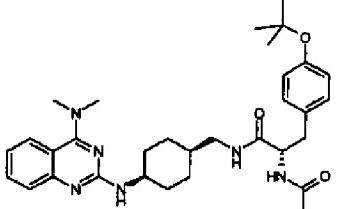
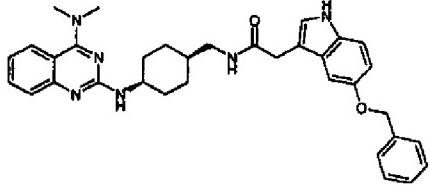
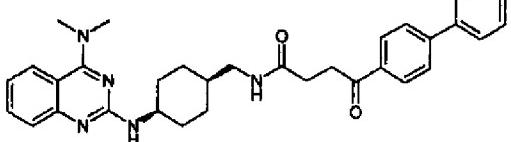
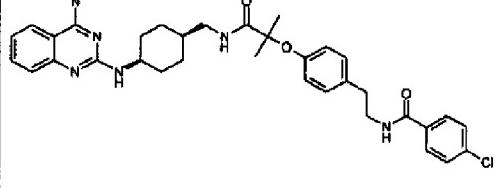
【表161】

(表のつづき)

1082		502 (M + H)
1083		502 (M + H)
1084		502 (M + H)
1085		518 (M + H)
1086		518 (M + H)
1087		472 (M + H)

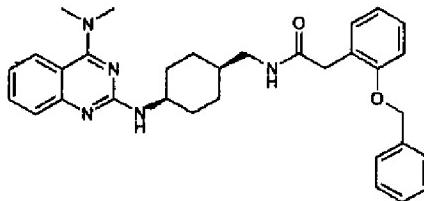
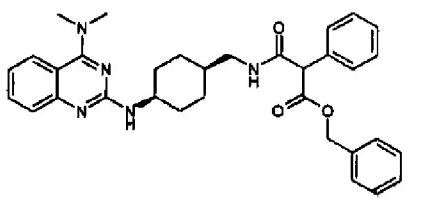
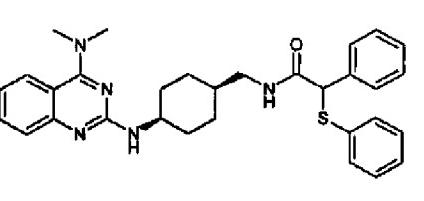
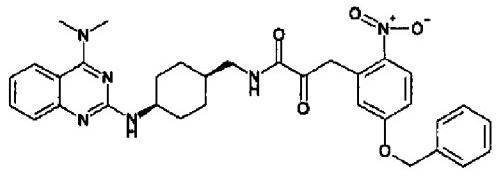
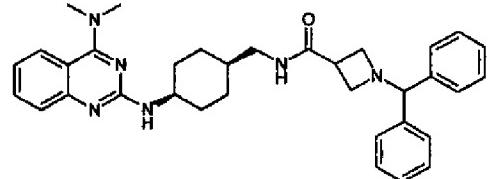
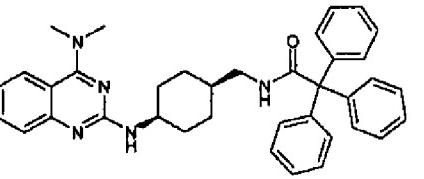
【表162】

(表のつづき)

1088		466 (M + H)
1089		511 (M + H)
1090		561 (M + H)
1091		563 (M + H)
1092		536 (M + H)
1093		643 (M + H)

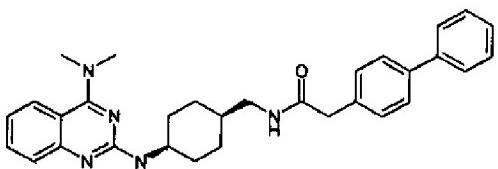
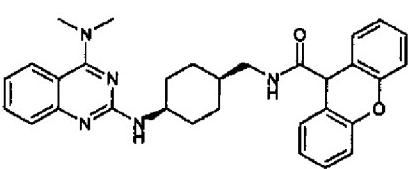
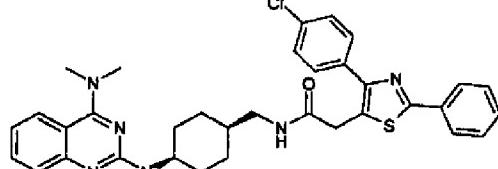
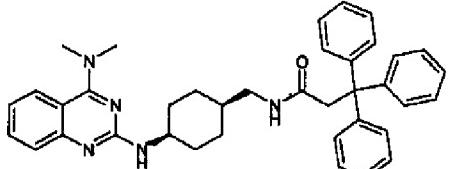
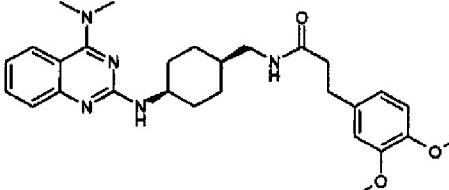
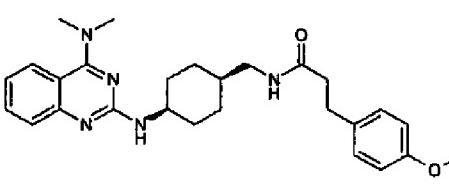
【表163】

(表のつづき)

1094		524 (M + H)
1095		552 (M + H)
1096		526 (M + H)
1097		597 (M + H)
1098		549 (M + H)
1099		570 (M + H)

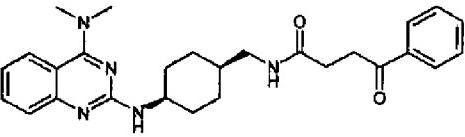
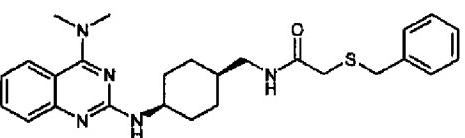
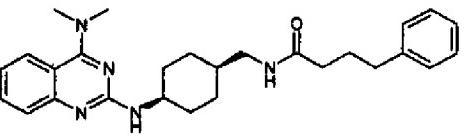
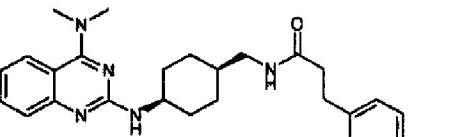
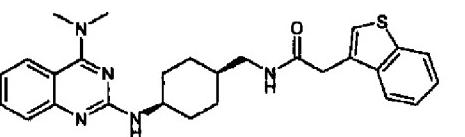
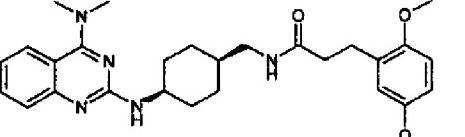
【表164】

(表のつづき)

1100		494 (M + H)
1101		508 (M + H)
1102		611 (M + H)
1103		584 (M + H)
1104		492 (M + H)
1105		462 (M + H)

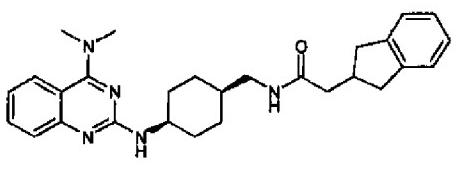
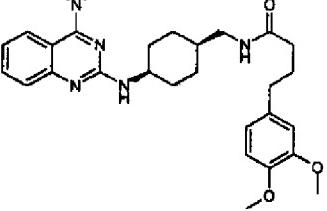
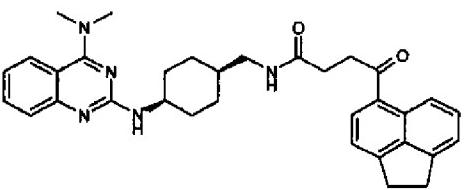
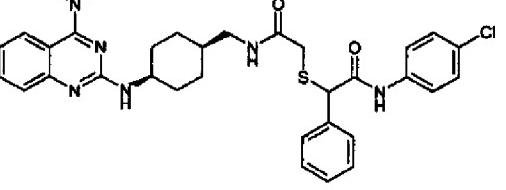
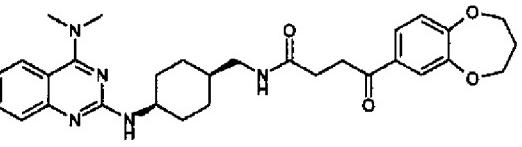
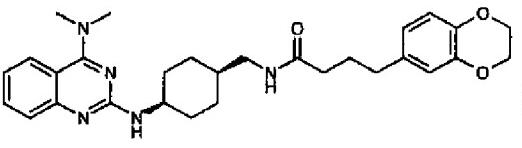
【表165】

(表のつづき)

1106		460 (M + H)
1107		464 (M + H)
1108		446 (M + H)
1109		466 (M + H)
1110		474 (M + H)
1111		492 (M + H)

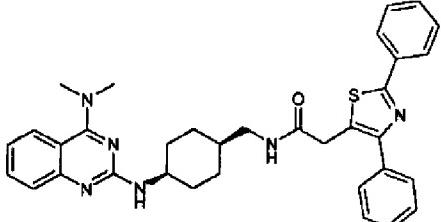
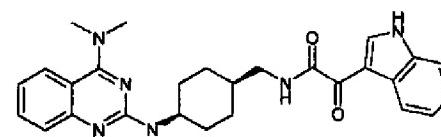
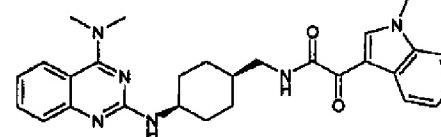
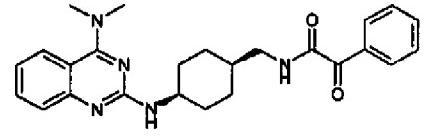
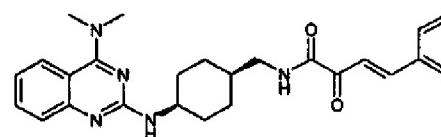
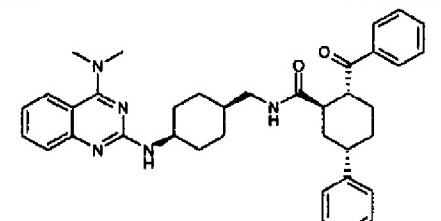
【表166】

(表のつづき)

1112		458 (M + H)
1113		506 (M + H)
1114		536 (M + H)
1115		617 (M + H)
1116		532 (M + H)
1117		504 (M + H)

【表167】

(表のつづき)

1118		577 (M + H)
1119		471 (M + H)
1120		485 (M + H)
1121		432 (M + H)
1122		458 (M + H)
1123		590 (M + H)

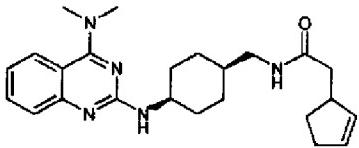
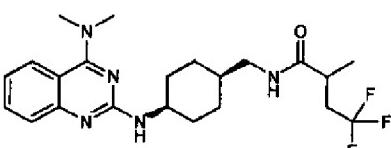
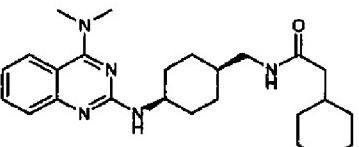
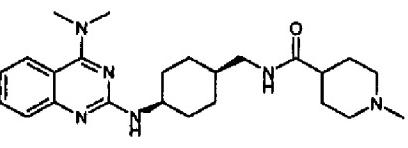
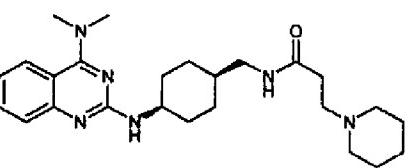
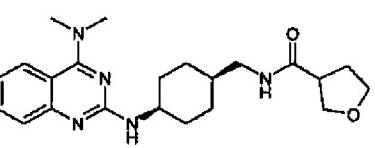
【表168】

(表のつづき)

1124		504 (M + H)
1125		564 (M + H)
1126		453 (M + H)
1127		422 (M + H)
1128		424 (M + H)
1129		438 (M + H)

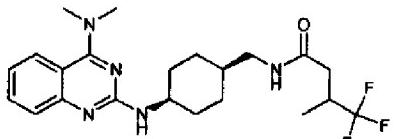
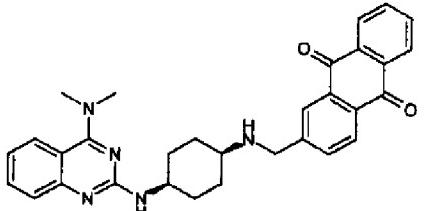
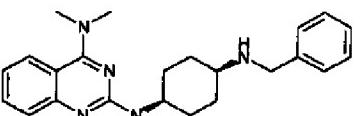
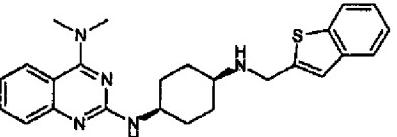
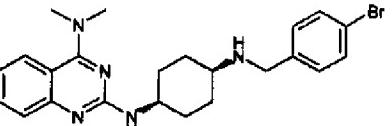
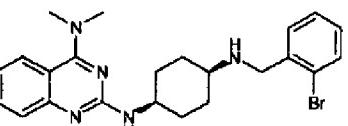
【表169】

(表のつづき)

1130		408 (M + H)
1131		438 (M + H)
1132		438 (M + H)
1133		425 (M + H)
1134		439 (M + H)
1135		398 (M + H)

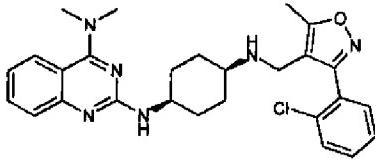
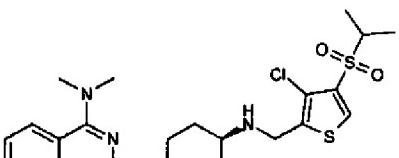
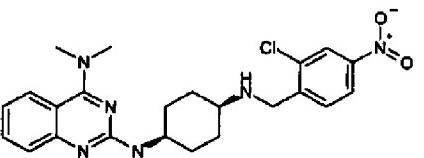
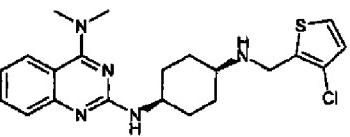
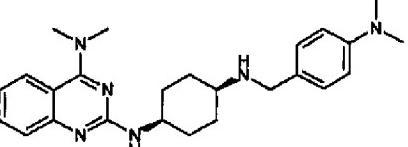
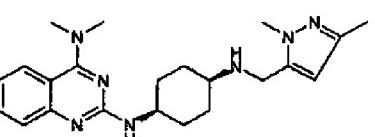
【表170】

(表のつづき)

1136		438 (M + H)
1137		506 (M + H)
1138		376 (M + H)
1139		432 (M + H)
1140		454 (M + H)
1141		454 (M + H)

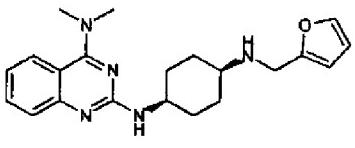
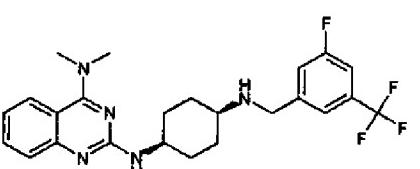
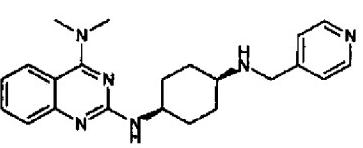
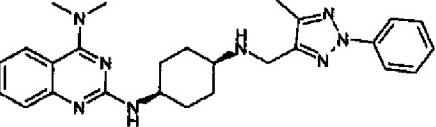
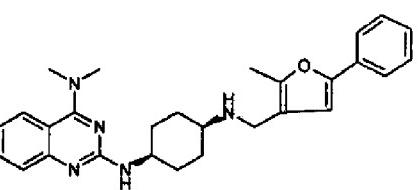
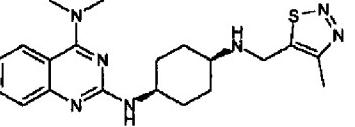
【表171】

(表のつづき)

1142		491 (M + H)
1143		522 (M + H)
1144		455 (M + H)
1145		416 (M + H)
1146		419 (M + H)
1147		394 (M + H)

【表172】

(表のつづき)

1148		366 (M + H)
1149		462 (M + H)
1150		377 (M + H)
1151		457 (M + H)
1152		456 (M + H)
1153		398 (M + H)

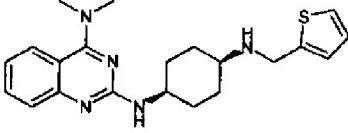
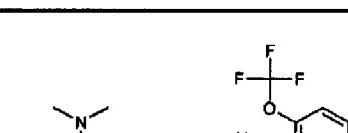
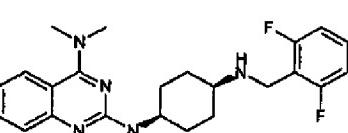
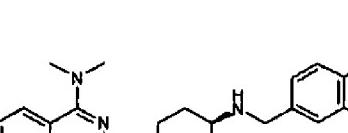
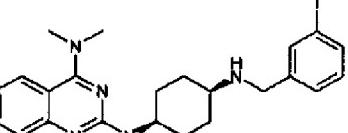
【表173】

(表のつづき)

1154		543 (M + H)
1155		421 (M + H)
1156		555 (M + H)
1157		377 (M + H)
1158		510 (M + H)
1159		484 (M + H)

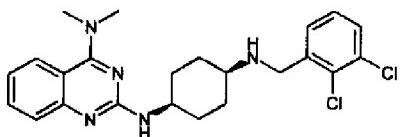
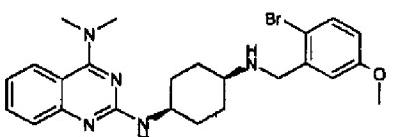
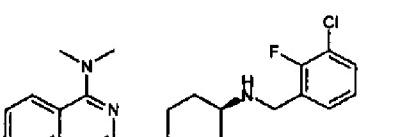
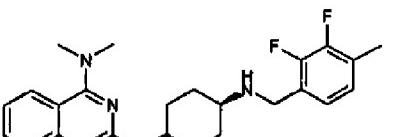
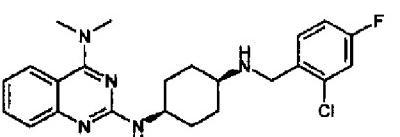
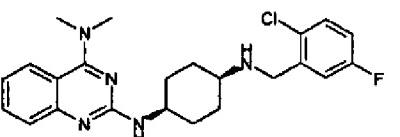
【表174】

(表のつづき)

1160		382 (M + H)
1161		460 (M + H)
1162		460 (M + H)
1163		430 (M + H)
1164		468 (M + H)
1165		502 (M + H)

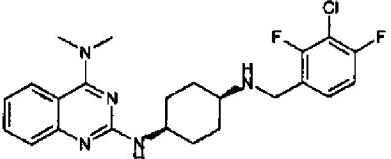
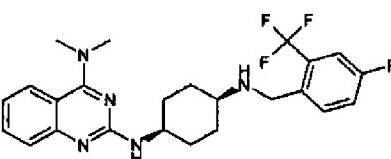
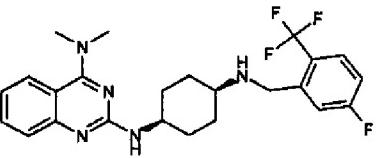
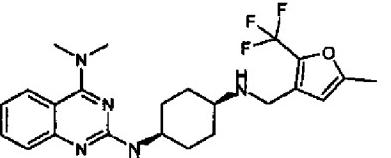
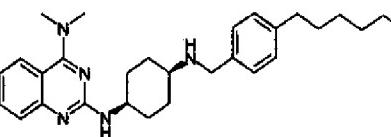
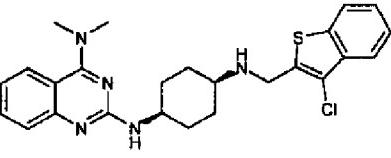
【表175】

(表のつづき)

1166		444 (M + H)
1167		484 (M + H)
1168		428 (M + H)
1169		426 (M + H)
1170		428 (M + H)
1171		428 (M + H)

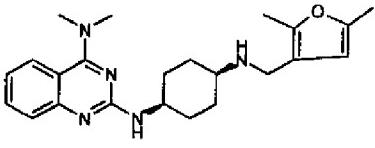
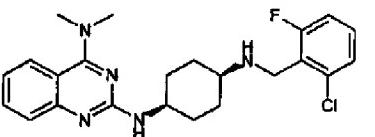
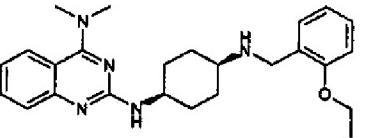
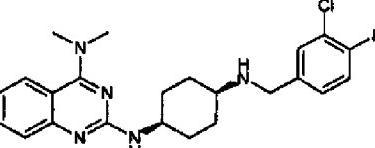
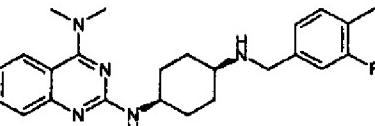
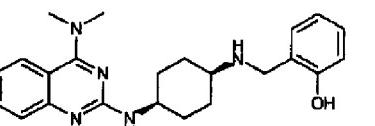
【表176】

(表のつづき)

1172		446 (M + H)
1173		462 (M + H)
1174		462 (M + H)
1175		448 (M + H)
1176		502 (M + H)
1177		466 (M + H)

【表177】

(表のつづき)

1178		394 (M + H)
1179		428 (M + H)
1180		420 (M + H)
1181		428 (M + H)
1182		408 (M + H)
1183		392 (M + H)

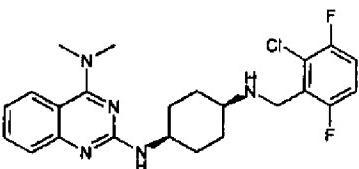
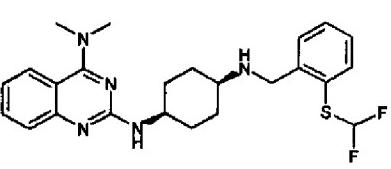
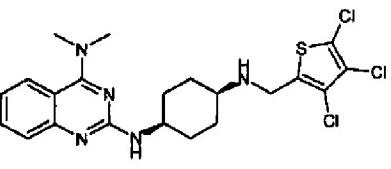
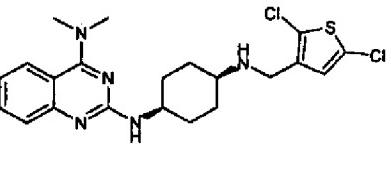
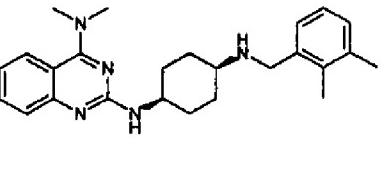
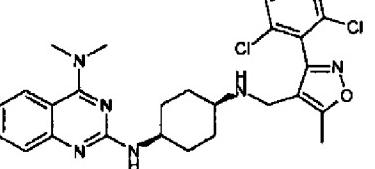
【表178】

(表のつづき)

1184		476 (M + H)
1185		426 (M + H)
1186		496 (M + H)
1187		442 (M + H)
1188		442 (M + H)
1189		408 (M + H)

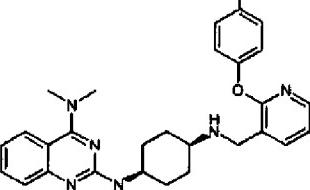
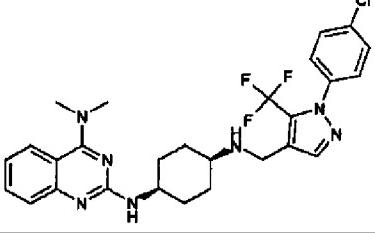
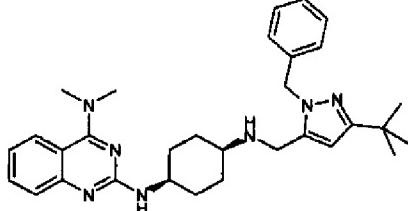
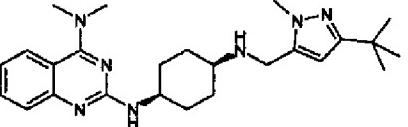
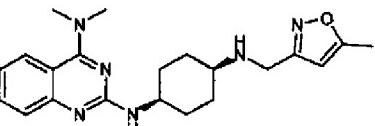
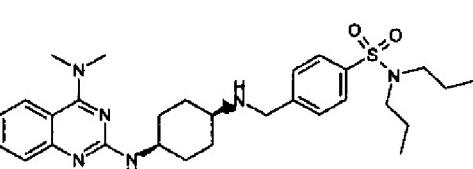
【表179】

(表のつづき)

1190		446 (M + H)
1191		458 (M + H)
1192		484 (M + H)
1193		450 (M + H)
1194		404 (M + H)
1195		525 (M + H)

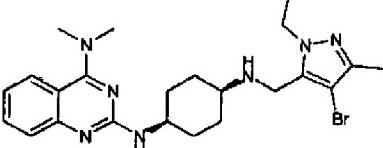
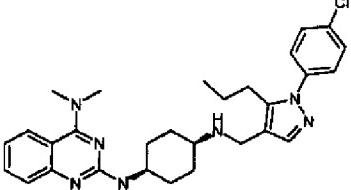
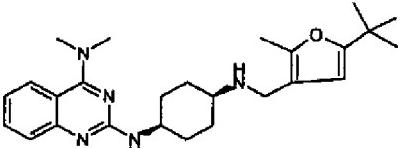
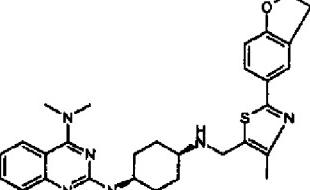
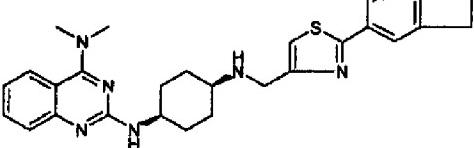
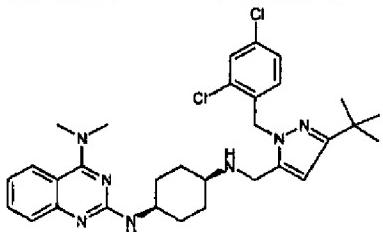
【表180】

(表のつづき)

1196		483 (M + H)
1197		544 (M + H)
1198		512 (M + H)
1199		436 (M + H)
1200		381 (M + H)
1201		539 (M + H)

【表181】

(表のつづき)

1202		486 (M + H)
1203		518 (M + H)
1204		436 (M + H)
1205		515 (M + H)
1206		501 (M + H)
1207		580 (M + H)

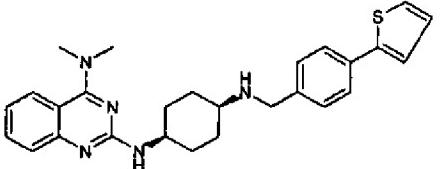
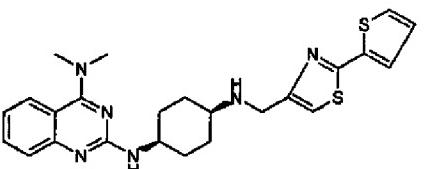
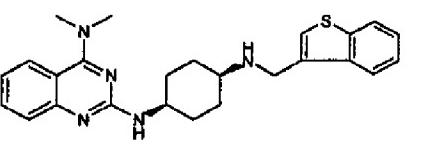
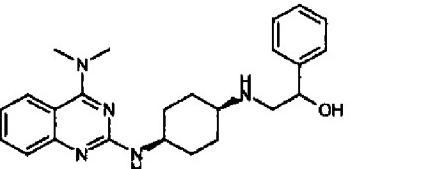
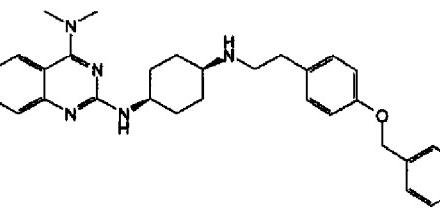
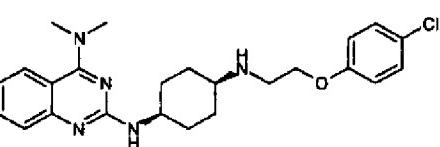
【表182】

(表のつづき)

1208		539 (M + H)
1209		459 (M + H)
1210		414 (M + H)
1211		436 (M + H)
1212		488 (M + H)
1213		494 (M + H)

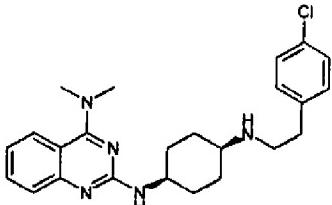
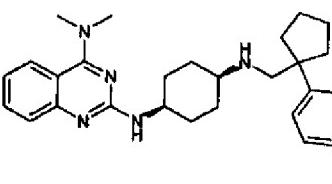
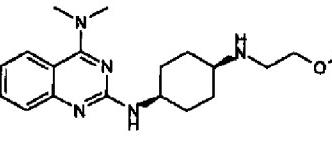
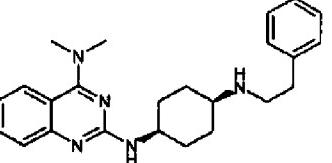
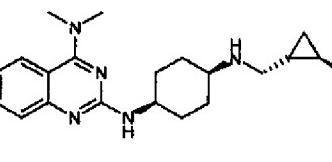
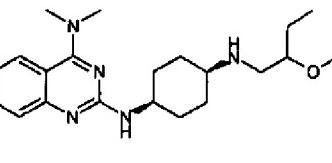
【表183】

(表のつづき)

1214		458 (M + H)
1215		465 (M + H)
1216		432 (M + H)
1217		406 (M + H)
1218		496 (M + H)
1219		440 (M + H)

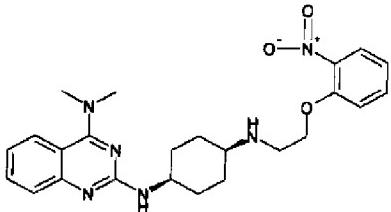
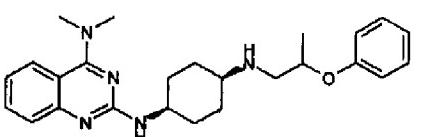
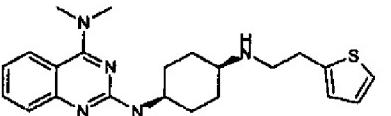
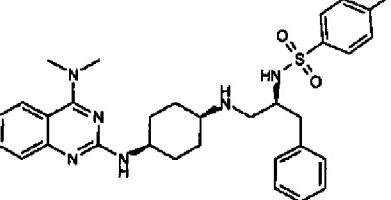
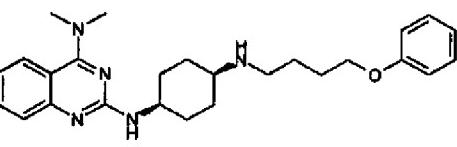
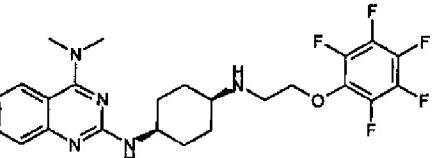
【表184】

(表のつづき)

1220		424 (M + H)
1221		478 (M + H)
1222		406 (M + H)
1223		390 (M + H)
1224		416 (M + H)
1225		434 (M + H)

【表185】

(表のつづき)

1226		451 (M + H)
1227		420 (M + H)
1228		396 (M + H)
1229		573 (M + H)
1230		434 (M + H)
1231		496 (M + H)

【表186】

(表のつづき)

1232		450 (M + H)
1233		418 (M + H)
1234		408 (M + H)
1235		420 (M + H)
1236		462 (M + H)
1237		404 (M + H)

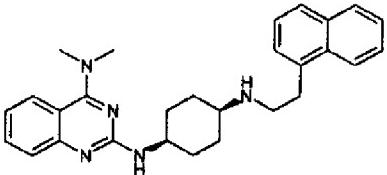
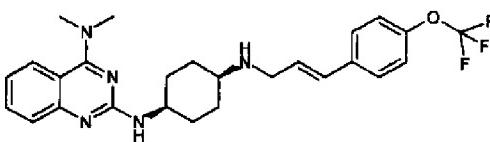
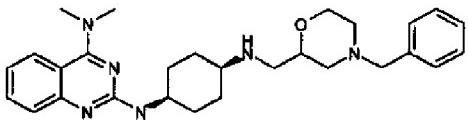
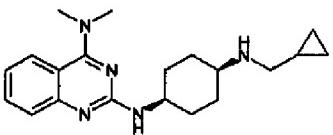
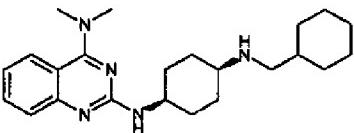
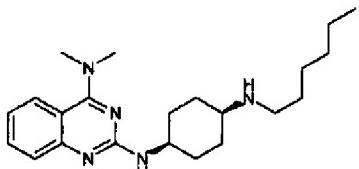
【表187】

(表のつづき)

1238		609 (M + H)
1239		468 (M + H)
1240		436 (M + H)
1241		440 (M + H)
1242		418 (M + H)
1243		468 (M + H)

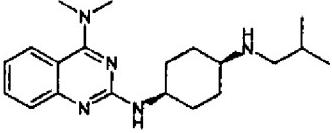
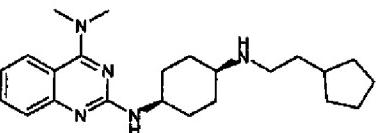
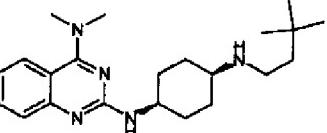
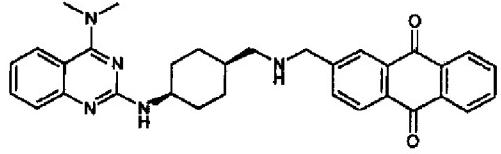
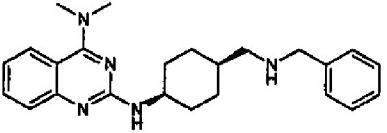
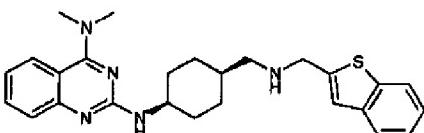
【表188】

(表のつづき)

1244		440 ($M + H$)
1245		486 ($M + H$)
1246		475 ($M + H$)
1247		340 ($M + H$)
1248		382 ($M + H$)
1249		370 ($M + H$)

【表189】

(表のつづき)

1250		342 (M + H)
1251		382 (M + H)
1252		370 (M + H)
1253		520 (M + H)
1254		390 (M + H)
1255		446 (M + H)

【表190】

(表のつづき)

1256		468 (M + H)
1257		468 (M + H)
1258		505 (M + H)
1259		536 (M + H)
1260		469 (M + H)
1261		430 (M + H)

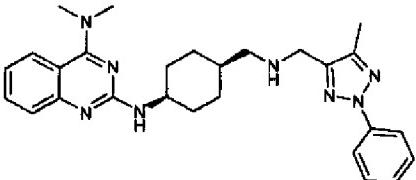
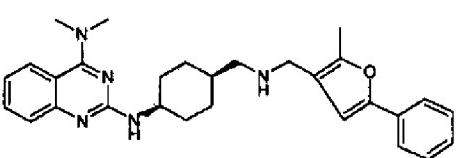
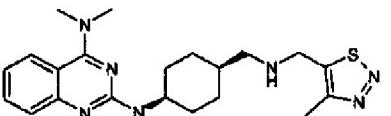
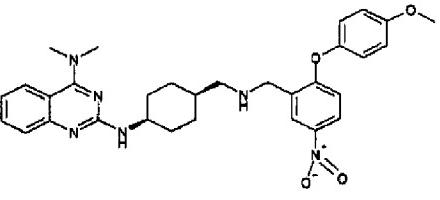
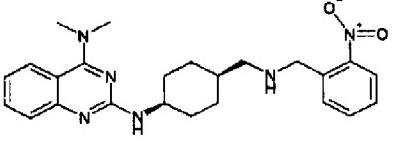
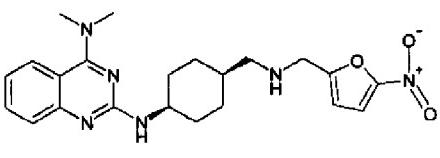
【表191】

(表のつづき)

1262		433 (M + H)
1263		408 (M + H)
1264		380 (M + H)
1265		476 (M + H)
1266		391 (M + H)
1267		448 (M + H)

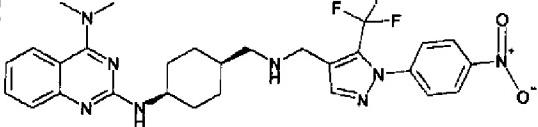
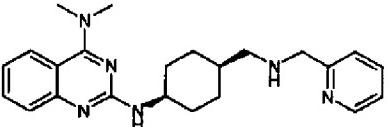
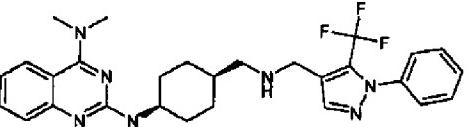
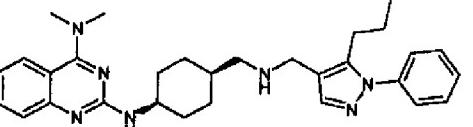
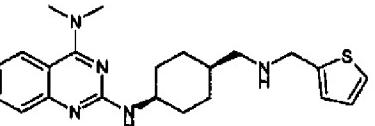
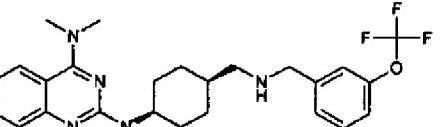
【表192】

(表のつづき)

1268		471 (M + H)
1269		470 (M + H)
1270		412 (M + H)
1271		557 (M + H)
1272		435 (M + H)
1273		425 (M + H)

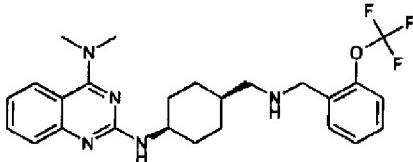
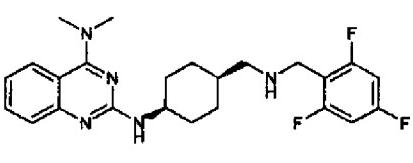
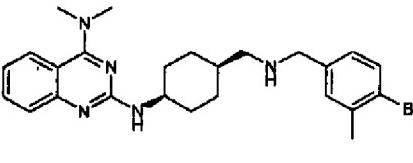
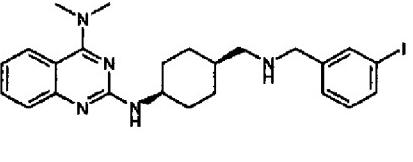
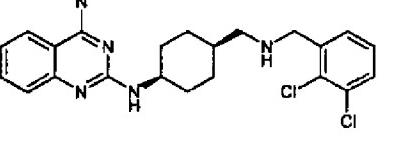
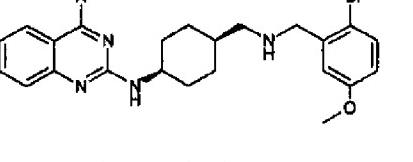
【表193】

(表のつづき)

1274		569 (M + H)
1275		391 (M + H)
1276		524 (M + H)
1277		498 (M + H)
1278		396 (M + H)
1279		474 (M + H)

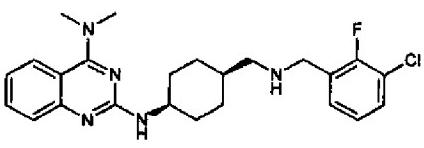
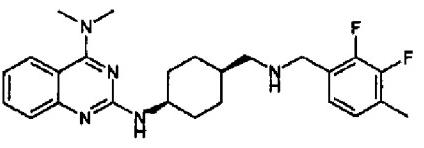
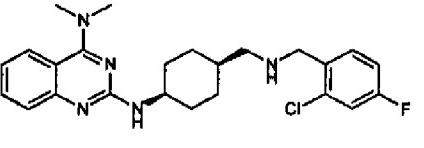
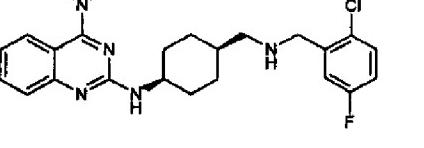
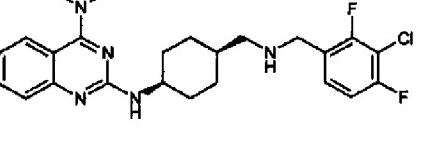
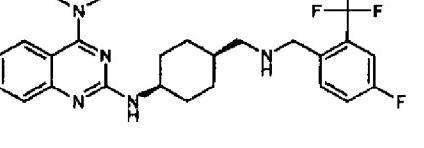
【表194】

(表のつづき)

1280		474 (M + H)
1281		444 (M + H)
1282		482 (M + H)
1283		516 (M + H)
1284		458 (M + H)
1285		498 (M + H)

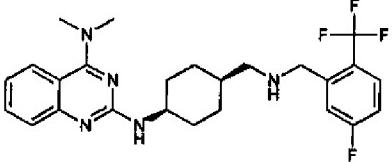
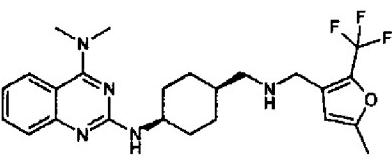
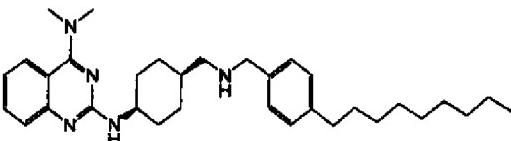
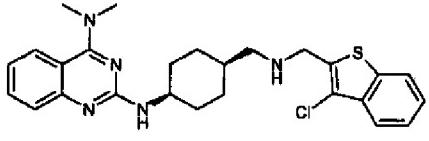
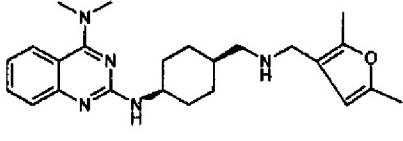
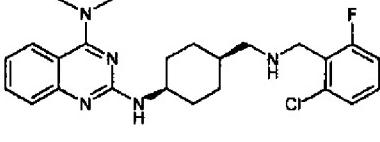
【表195】

(表のつづき)

1286		442 (M + H)
1287		440 (M + H)
1288		442 (M + H)
1289		442 (M + H)
1290		460 (M + H)
1291		476 (M + H)

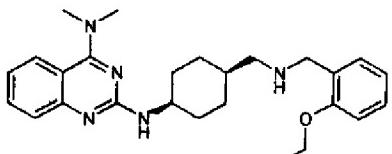
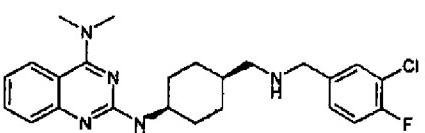
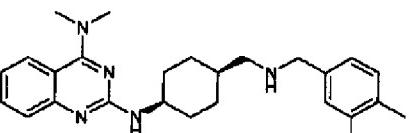
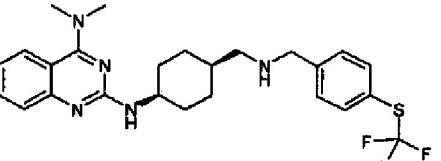
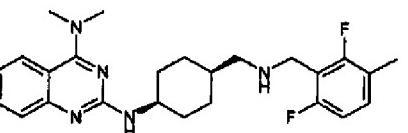
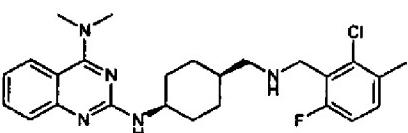
【表196】

(表のつづき)

1292		476 (M + H)
1293		462 (M + H)
1294		516 (M + H)
1295		480 (M + H)
1296		408 (M + H)
1297		442 (M + H)

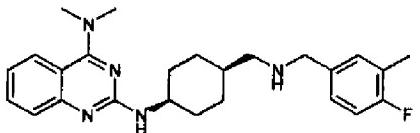
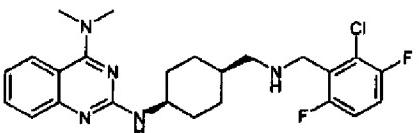
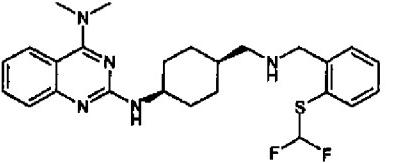
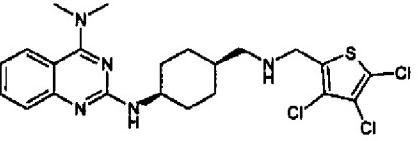
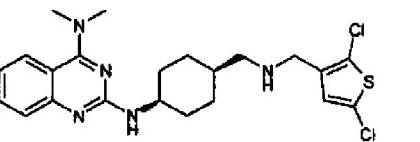
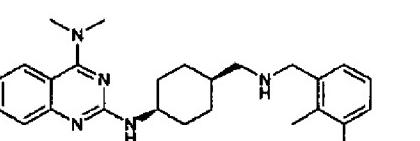
【表197】

(表のつづき)

1298		434 (M + H)
1299		442 (M + H)
1300		422 (M + H)
1301		490 (M + H)
1302		440 (M + H)
1303		456 (M + H)

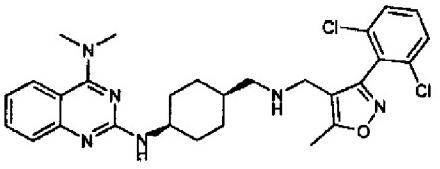
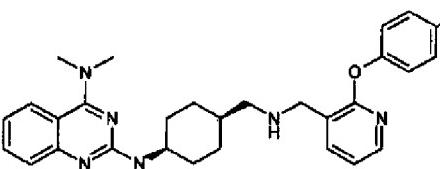
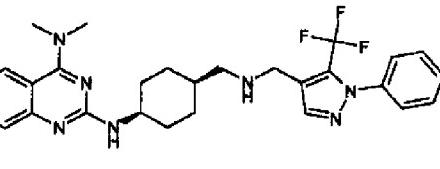
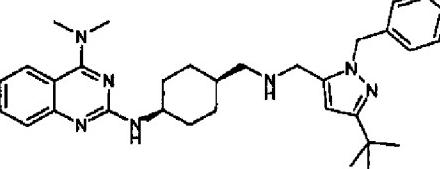
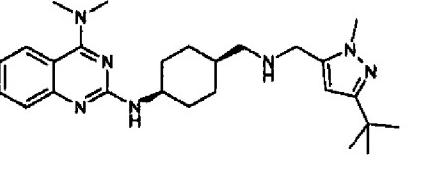
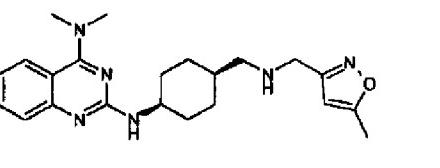
【表198】

(表のつづき)

1304		422 (M + H)
1305		460 (M + H)
1306		472 (M + H)
1307		498 (M + H)
1308		464 (M + H)
1309		418 (M + H)

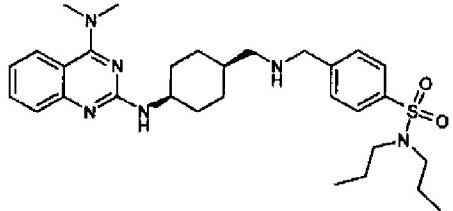
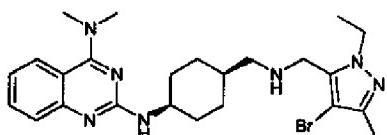
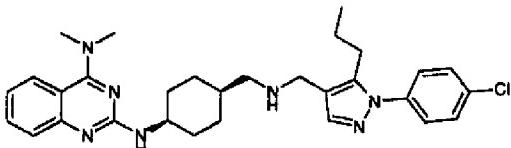
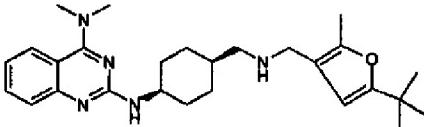
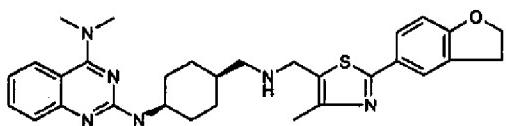
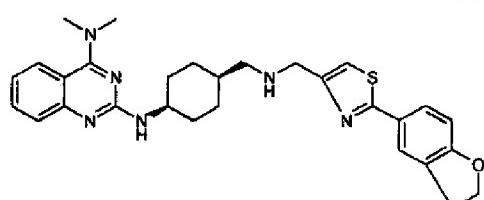
【表199】

(表のつづき)

1310		539 (M + H)
1311		497 (M + H)
1312		558 (M + H)
1313		526 (M + H)
1314		450 (M + H)
1315		395 (M + H)

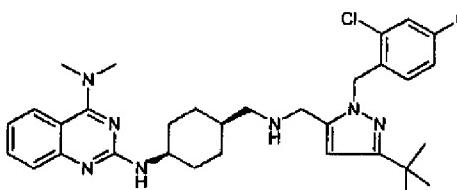
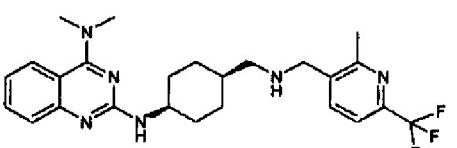
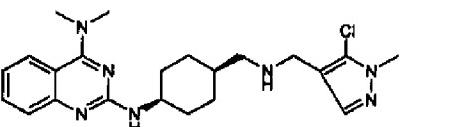
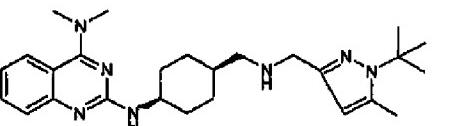
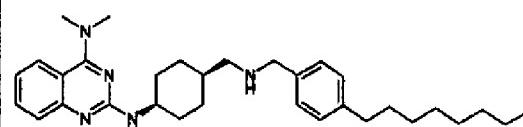
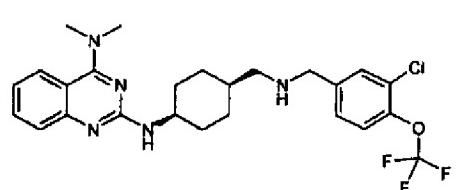
【表200】

(表のつづき)

1316		553 (M + H)
1317		500 (M + H)
1318		532 (M + H)
1319		450 (M + H)
1320		529 (M + H)
1321		515 (M + H)

【表201】

(表のつづき)

1322		594 (M + H)
1323		473 (M + H)
1324		428 (M + H)
1325		450 (M + H)
1326		502 (M + H)
1327		508 (M + H)

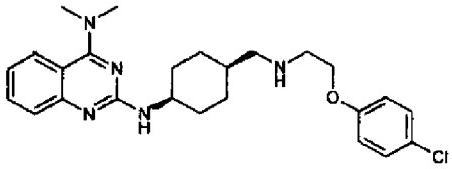
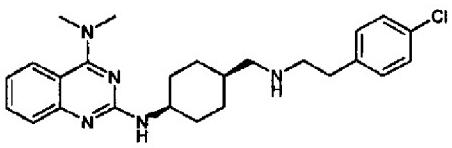
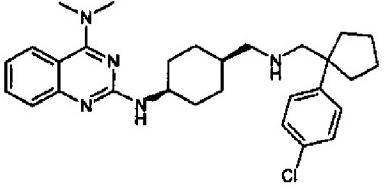
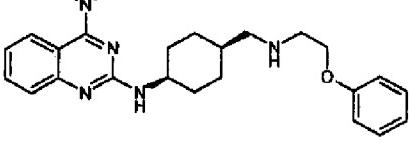
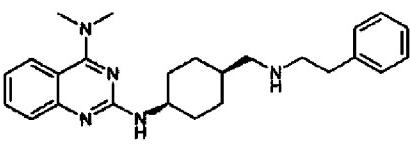
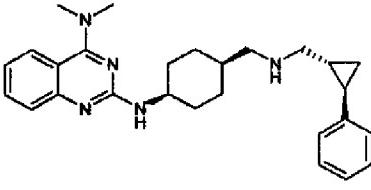
【表202】

(表のつづき)

1328		472 (M + H)
1329		476 (M + H)
1330		479 (M + H)
1331		446 (M + H)
1332		420 (M + H)
1333		510 (M + H)

【表203】

(表のつづき)

1334		454 (M + H)
1335		438 (M + H)
1336		492 (M + H)
1337		420 (M + H)
1338		404 (M + H)
1339		430 (M + H)

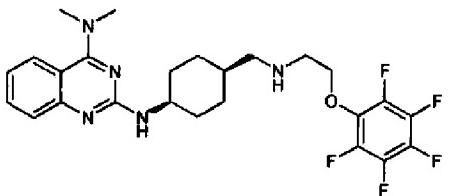
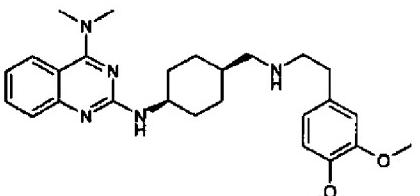
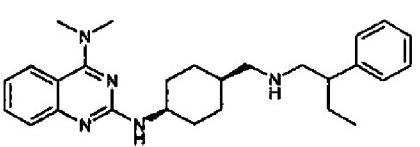
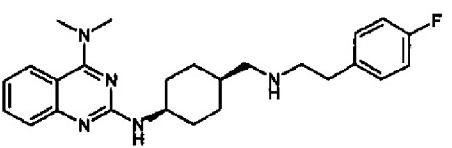
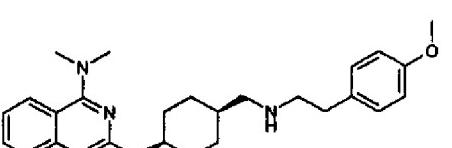
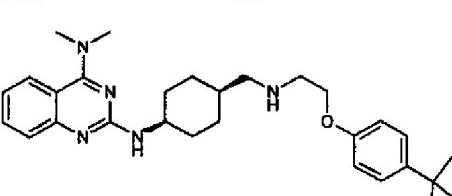
【表204】

(表のつづき)

1340		448 (M + H)
1341		465 (M + H)
1342		434 (M + H)
1343		410 (M + H)
1344		587 (M + H)
1345		448 (M + H)

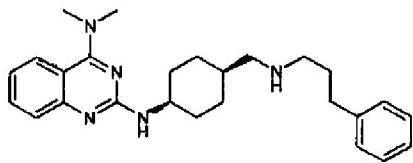
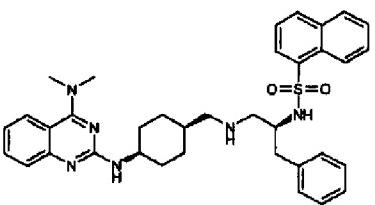
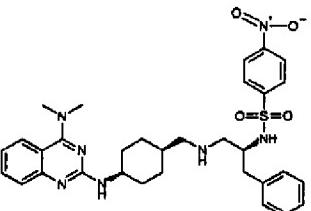
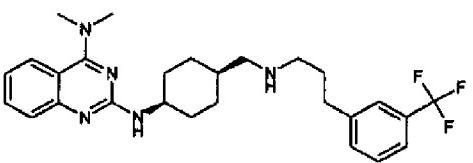
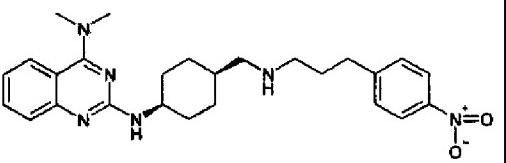
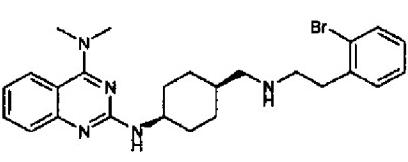
【表205】

(表のつづき)

1346		510 (M + H)
1347		464 (M + H)
1348		432 (M + H)
1349		422 (M + H)
1350		434 (M + H)
1351		476 (M + H)

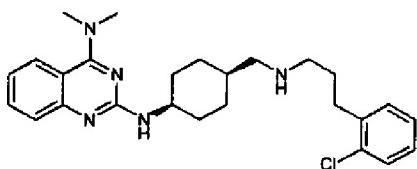
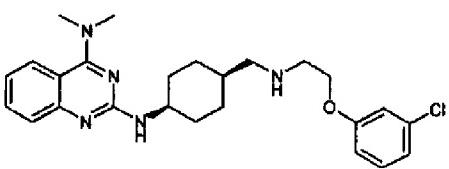
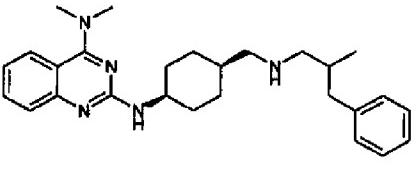
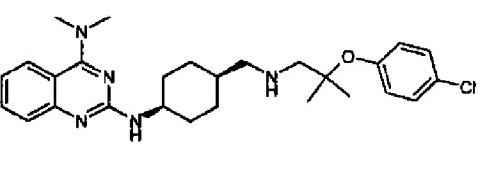
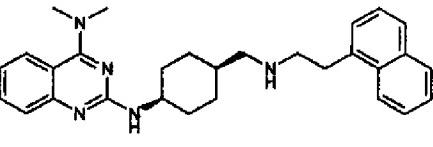
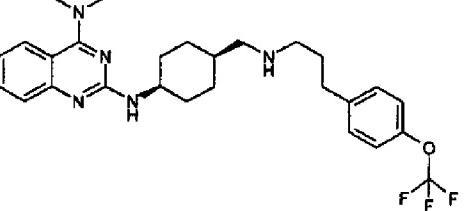
【表206】

(表のつづき)

1352		418 (M + H)
1353		623 (M + H)
1354		618 (M + H)
1355		486 (M + H)
1356		463 (M + H)
1357		482 (M + H)

【表207】

(表のつづき)

1358		452 (M + H)
1359		454 (M + H)
1360		432 (M + H)
1361		482 (M + H)
1362		454 (M + H)
1363		502 (M + H)

【表208】

(表のつづき)

1364		489 (M + H)
1365		328 (M + H)
1366		354 (M + H)
1367		396 (M + H)
1368		384 (M + H)
1369		356 (M + H)

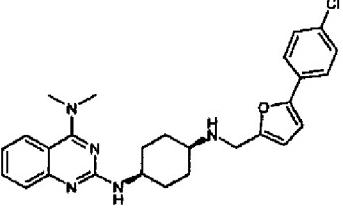
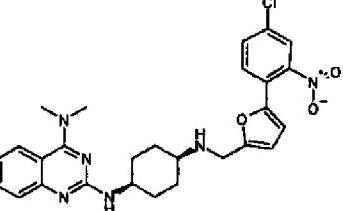
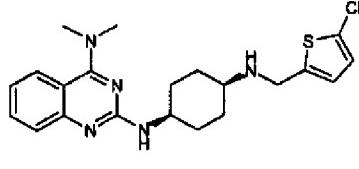
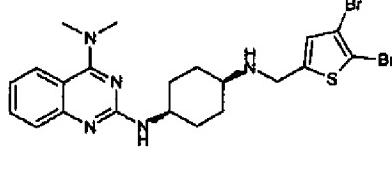
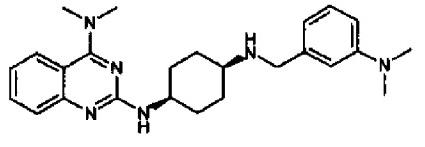
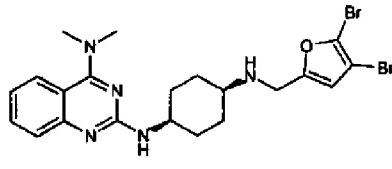
【表209】

(表のつづき)

1370		396 (M + H)
1371		384 (M + H)
1372		418 (M + H)
1373		420 (M + H)
1374		460 (M + H)
1375		444 (M + H)

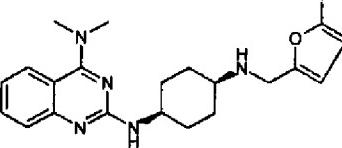
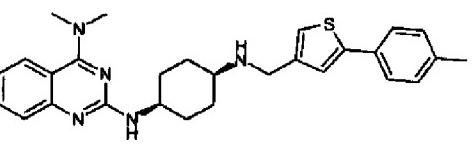
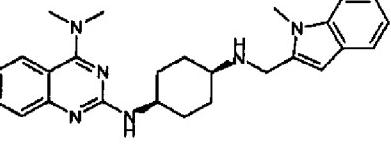
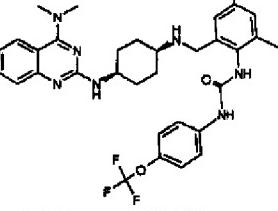
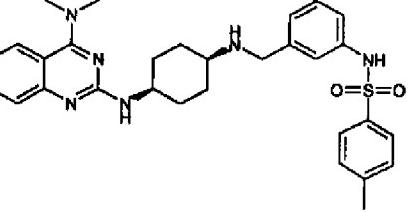
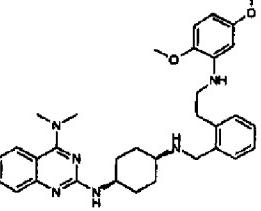
【表210】

(表のつづき)

1376		476 (M + H)
1377		521 (M + H)
1378		416 (M + H)
1379		538 (M + H)
1380		419 (M + H)
1381		522 (M + H)

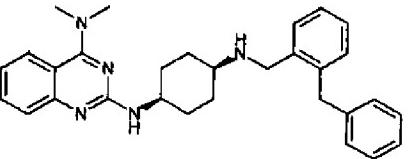
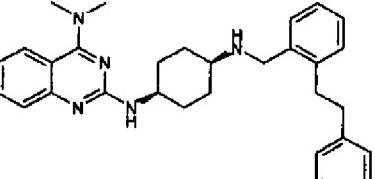
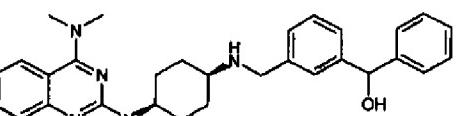
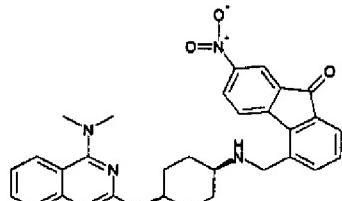
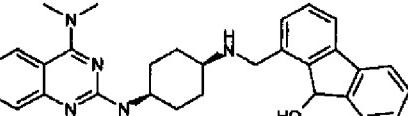
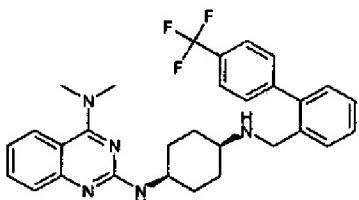
【表211】

(表のつづき)

1382		492 (M + H)
1383		472 (M + H)
1384		429 (M + H)
1385		622 (M + H)
1386		545 (M + H)
1387		555 (M + H)

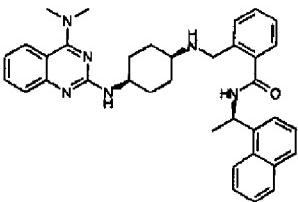
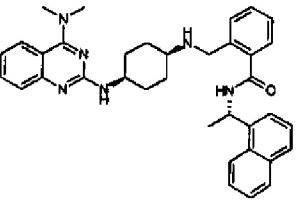
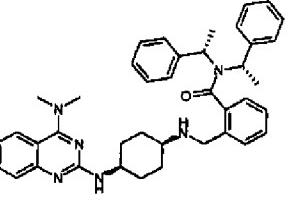
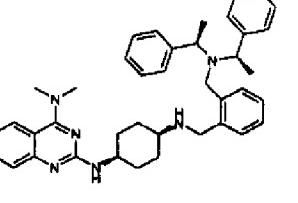
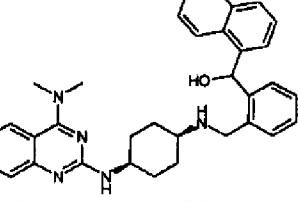
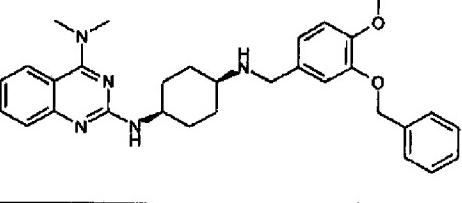
【表212】

(表のつづき)

1388		466 (M + H)
1389		480 (M + H)
1390		482 (M + H)
1391		523 (M + H)
1392		480 (M + H)
1393		520 (M + H)

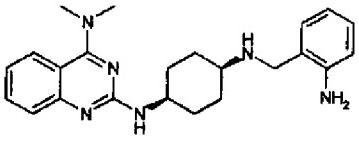
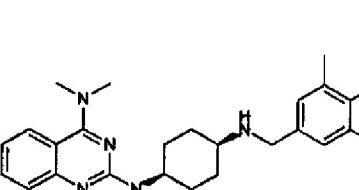
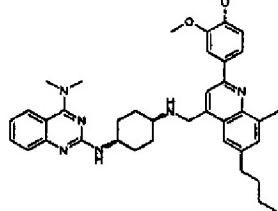
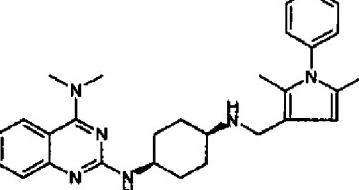
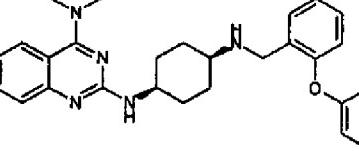
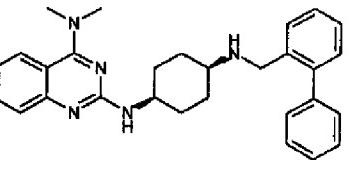
【表213】

(表のつづき)

1394		573 (M + H)
1395		573 (M + H)
1396		627 (M + H)
1397		613 (M + H)
1398		532 (M + H)
1399		512 (M + H)

【表214】

(表のつづき)

1400		391 (M + H)
1401		510 (M + H)
1402		633 (M + H)
1403		531 (M + H)
1404		468 (M + H)
1405		452 (M + H)

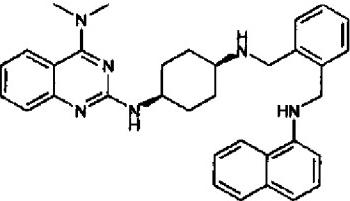
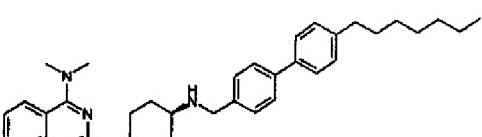
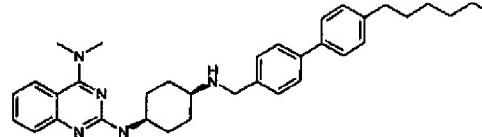
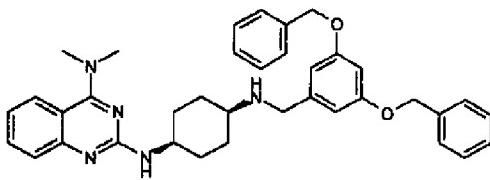
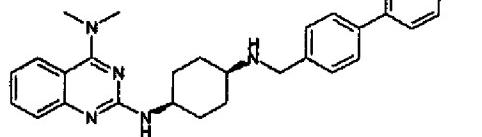
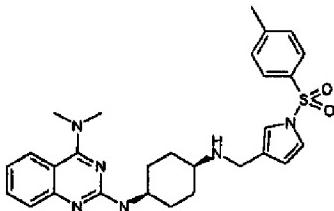
【表215】

(表のつづき)

1406		468 (M + H)
1407		503 (M + H)
1408		523 (M + H)
1409		482 (M + H)
1410		494 (M + H)
1411		482 (M + H)

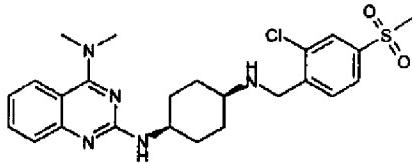
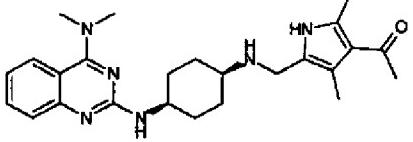
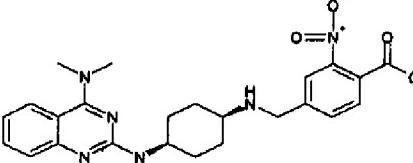
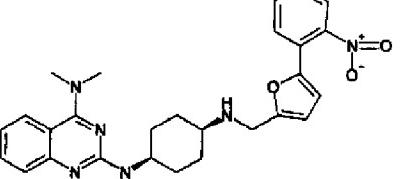
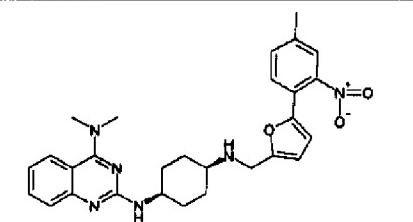
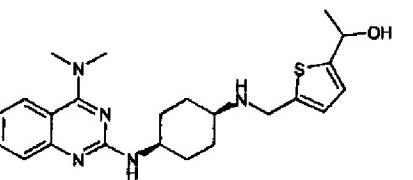
【表216】

(表のつづき)

1412		531 (M + H)
1413		550 (M + H)
1414		536 (M + H)
1415		588 (M + H)
1416		508 (M + H)
1417		519 (M + H)

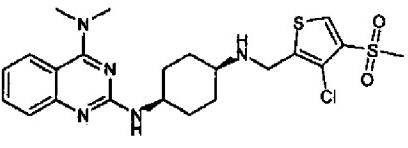
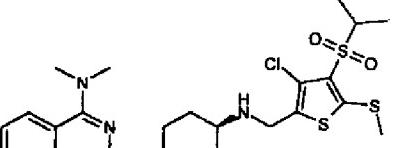
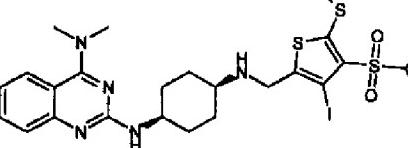
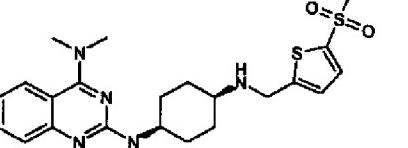
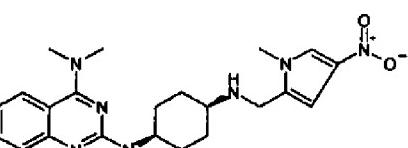
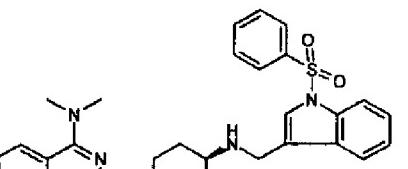
【表217】

(表のつづき)

1418		488 ($M + H$)
1419		435 ($M + H$)
1420		479 ($M + H$)
1421		487 ($M + H$)
1422		501 ($M + H$)
1423		426 ($M + H$)

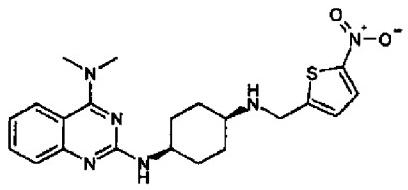
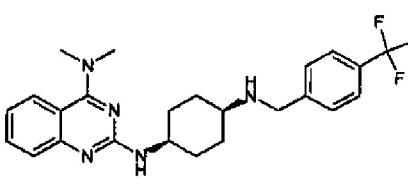
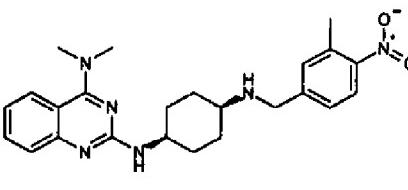
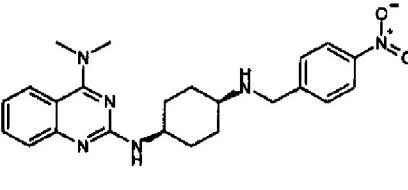
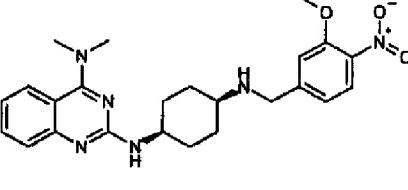
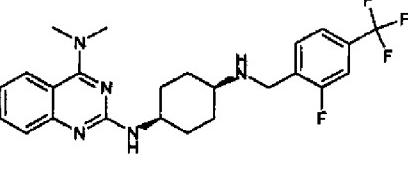
【表218】

(表のつづき)

1424		494 (M + H)
1425		568 (M + H)
1426		660 (M + H)
1427		460 (M + H)
1428		424 (M + H)
1429		555 (M + H)

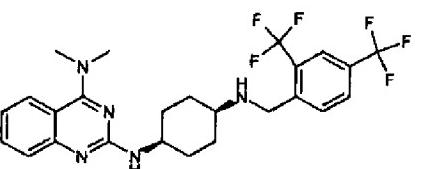
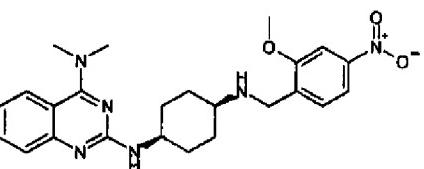
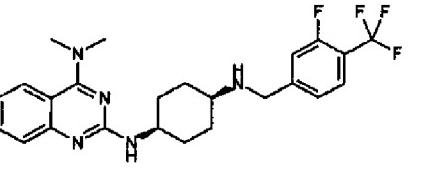
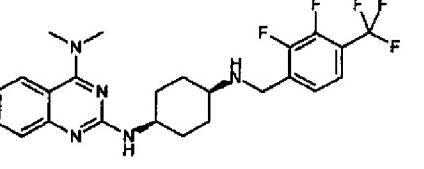
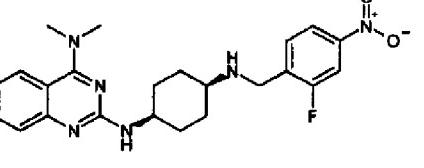
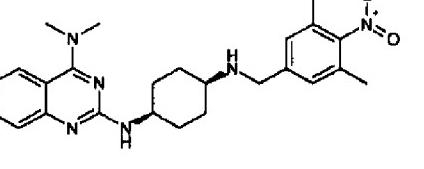
【表219】

(表のつづき)

1430		427 (M + H)
1431		444 (M + H)
1432		435 (M + H)
1433		421 (M + H)
1434		451 (M + H)
1435		462 (M + H)

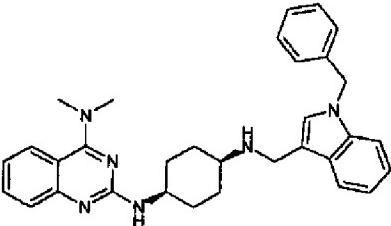
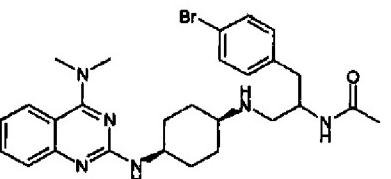
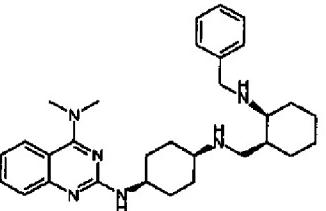
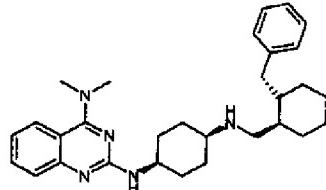
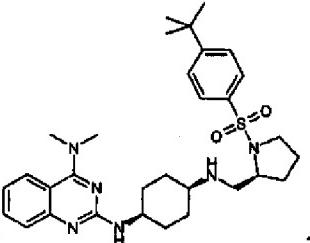
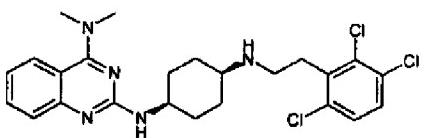
【表220】

(表のつづき)

1436		512 (M + H)
1437		451 (M + H)
1438		462 (M + H)
1439		480 (M + H)
1440		439 (M + H)
1441		449 (M + H)

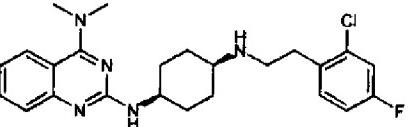
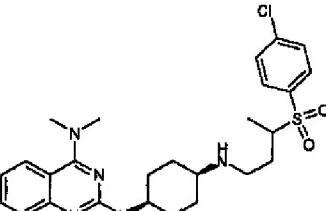
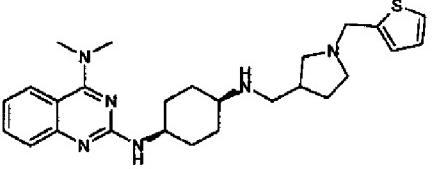
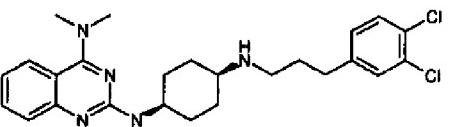
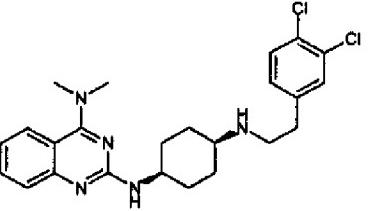
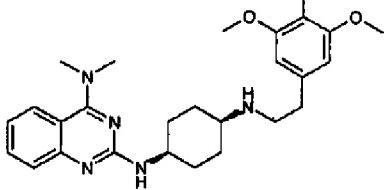
【表221】

(表のつづき)

1442		505 (M + H)
1443		539 (M + H)
1444		487 (M + H)
1445		488 (M + H)
1446		565 (M + H)
1447		492 (M + H)

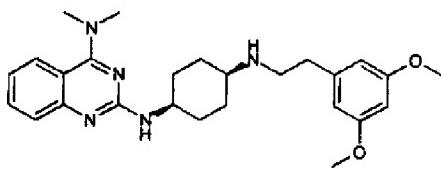
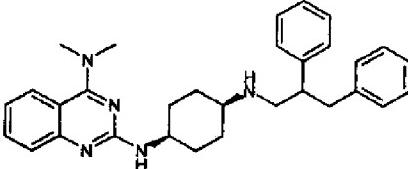
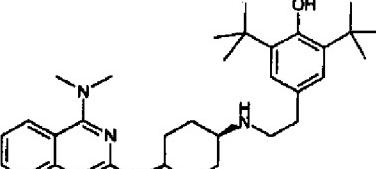
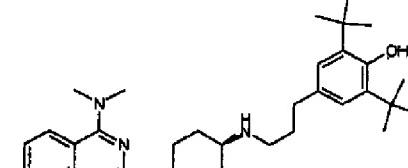
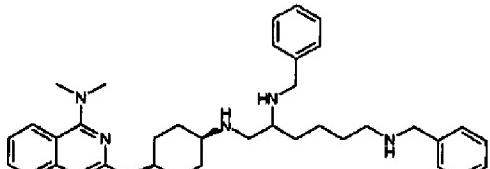
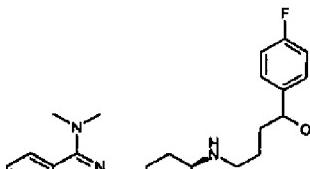
【表222】

(表のつづき)

1448		442 (M + H)
1449		516 (M + H)
1450		465 (M + H)
1451		472 (M + H)
1452		458 (M + H)
1453		466 (M + H)

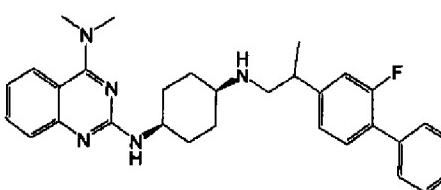
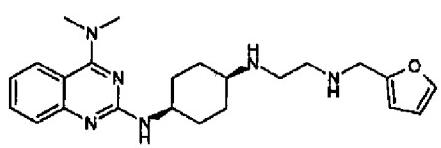
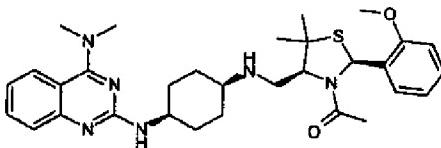
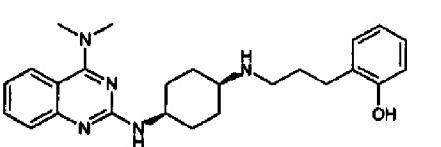
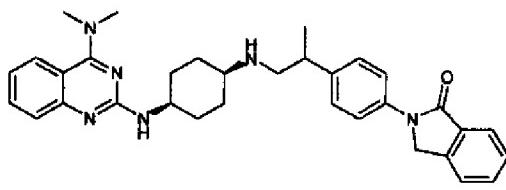
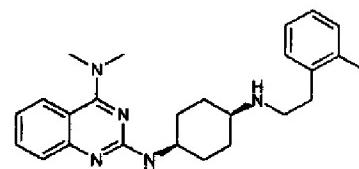
【表223】

(表のつづき)

1454		450 ($M + H$)
1455		480 ($M + H$)
1456		518 ($M + H$)
1457		532 ($M + H$)
1458		580 ($M + H$)
1459		452 ($M + H$)

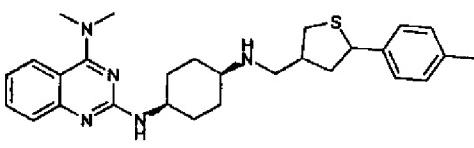
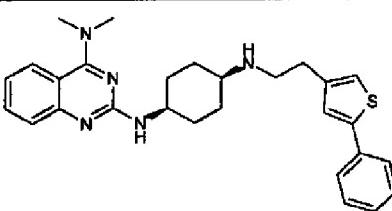
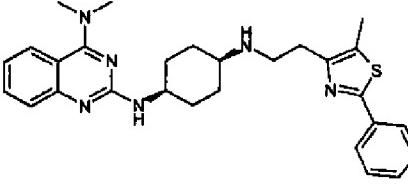
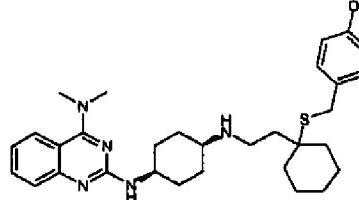
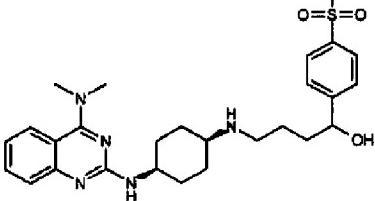
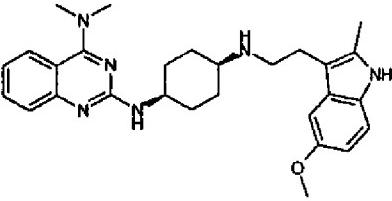
【表224】

(表のつづき)

1460		498 (M + H)
1461		409 (M + H)
1462		563 (M + H)
1463		420 (M + H)
1464		535 (M + H)
1465		516 (M + H)

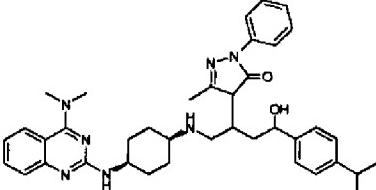
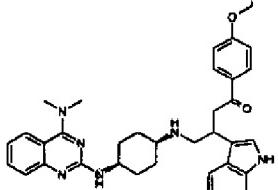
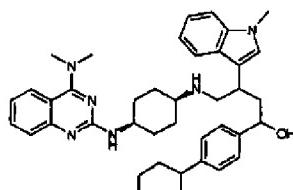
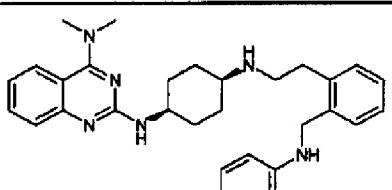
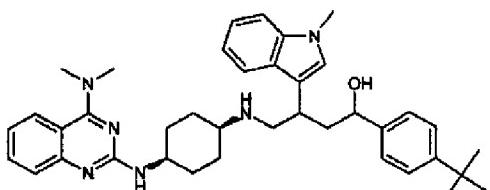
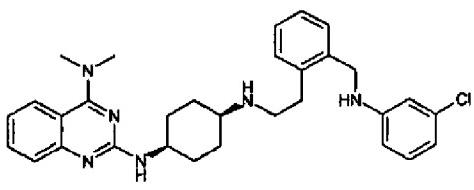
【表225】

(表のつづき)

1466		476 (M + H)
1467		472 (M + H)
1468		487 (M + H)
1469		548 (M + H)
1470		512 (M + H)
1471		473 (M + H)

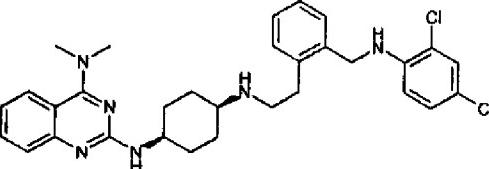
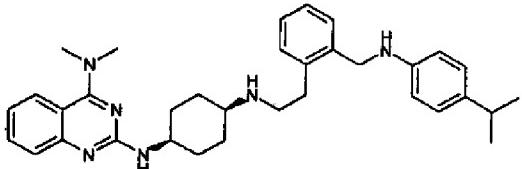
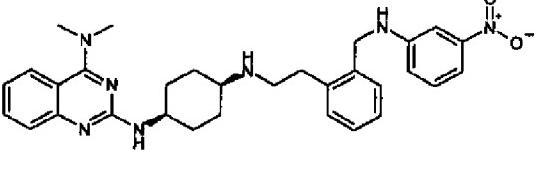
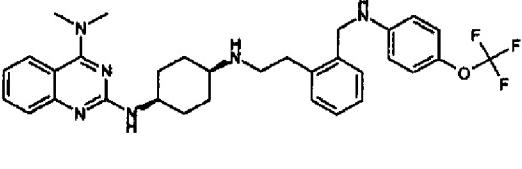
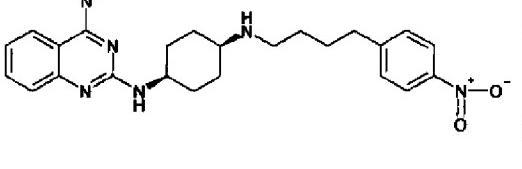
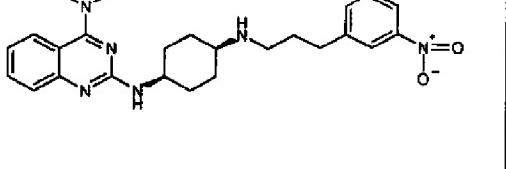
【表226】

(表のつづき)

1472		648 (M + H)
1473		591 (M + H)
1474		645 (M + H)
1475		531 (M + H)
1476		619 (M + H)
1477		529 (M + H)

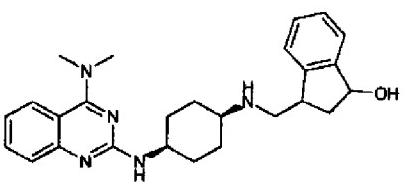
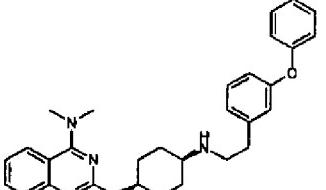
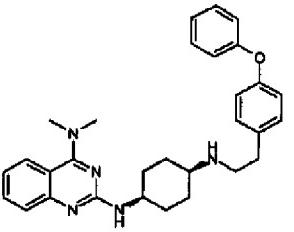
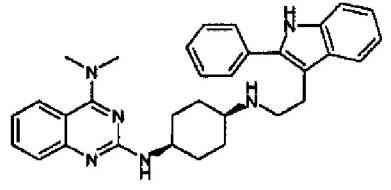
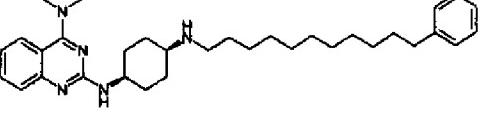
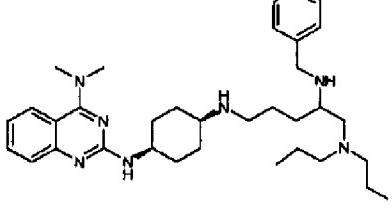
【表227】

(表のつづき)

1478		563 (M + H)
1479		537 (M + H)
1480		540 (M + H)
1481		579 (M + H)
1482		463 (M + H)
1483		449 (M + H)

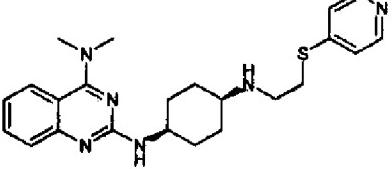
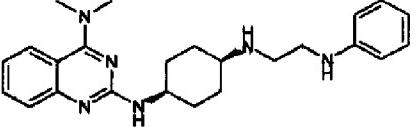
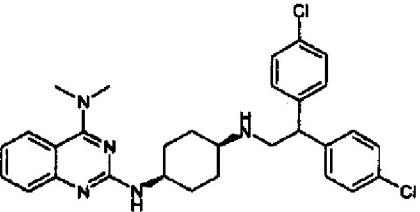
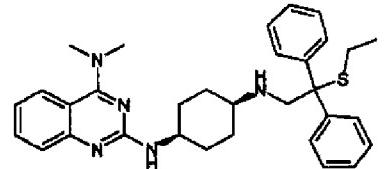
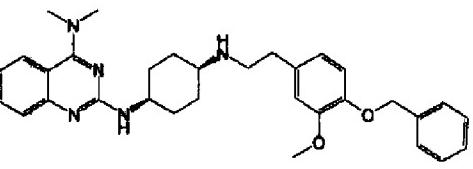
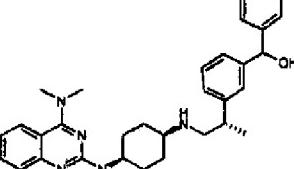
【表228】

(表のつづき)

1484		432 (M + H)
1485		482 (M + H)
1486		482 (M + H)
1487		505 (M + H)
1488		516 (M + H)
1489		560 (M + H)

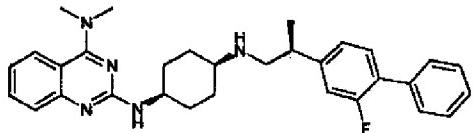
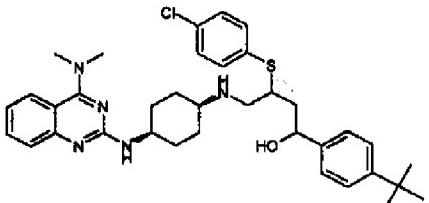
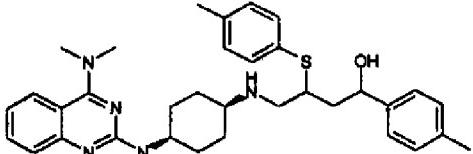
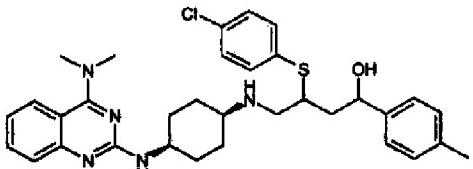
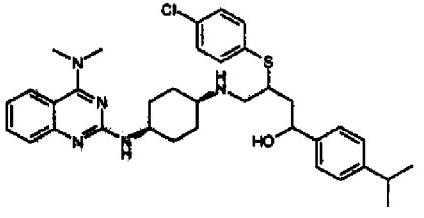
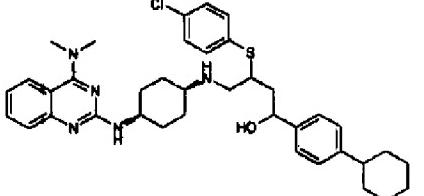
【表229】

(表のつづき)

1490		423 (M + H)
1491		405 (M + H)
1492		534 (M + H)
1493		526 (M + H)
1494		526 (M + H)
1495		510 (M + H)

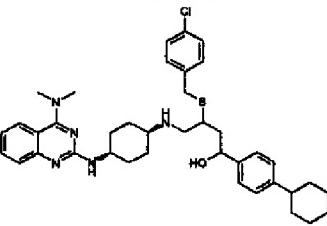
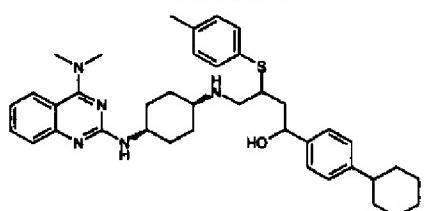
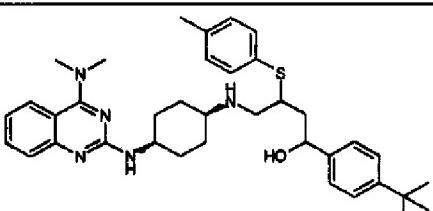
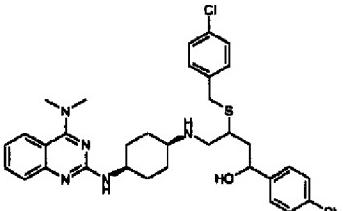
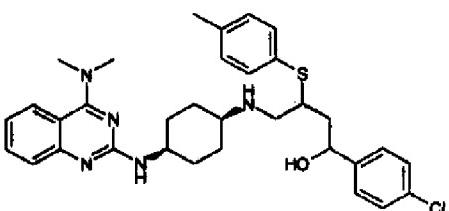
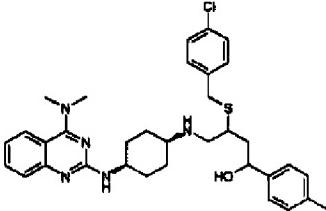
【表230】

(表のつづき)

1496		498 ($M + H$)
1497		632 ($M + H$)
1498		570 ($M + H$)
1499		590 ($M + H$)
1500		618 ($M + H$)
1501		658 ($M + H$)

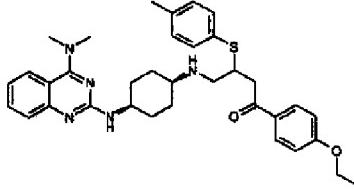
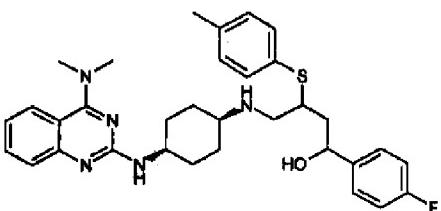
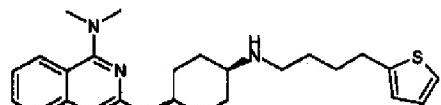
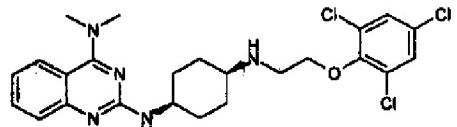
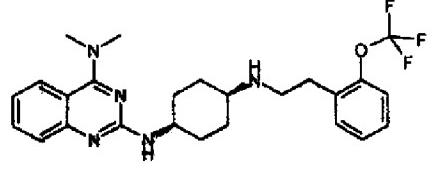
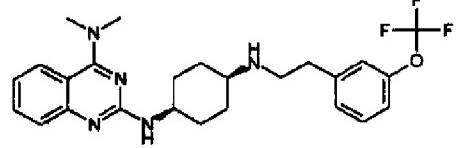
【表231】

(表のつづき)

1502		672 (M + H)
1503		638 (M + H)
1504		612 (M + H)
1505		624 (M + H)
1506		590 (M + H)
1507		604 (M + H)

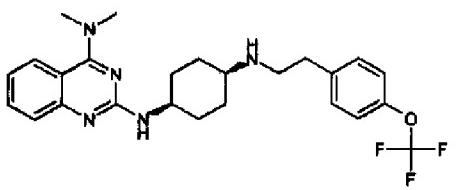
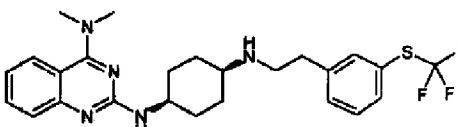
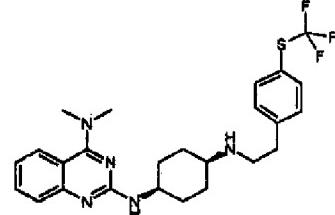
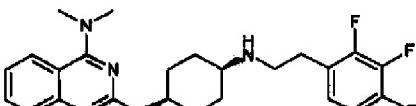
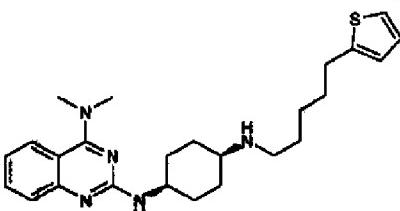
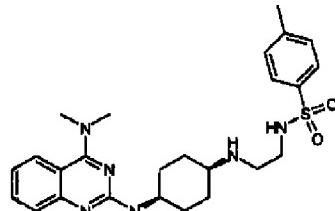
【表232】

(表のつづき)

1508		598 (M + H)
1509		574 (M + H)
1510		424 (M + H)
1511		508 (M + H)
1512		474 (M + H)
1513		474 (M + H)

【表233】

(表のつづき)

1514		474 (M + H)
1515		490 (M + H)
1516		490 (M + H)
1517		444 (M + H)
1518		438 (M + H)
1519		483 (M + H)

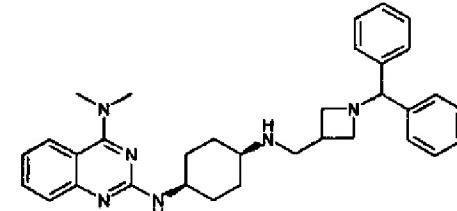
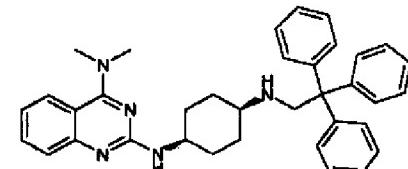
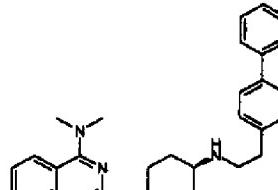
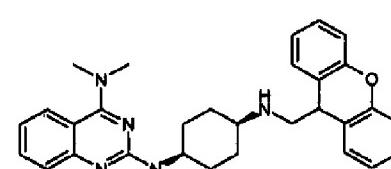
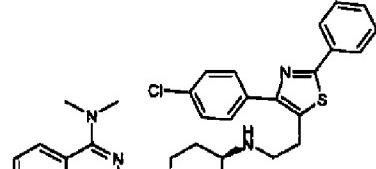
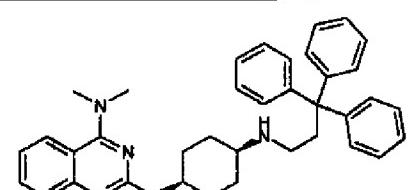
【表234】

(表のつづき)

1520		535 (M + H)
1521		510 (M + H)
1522		601 (M + H)
1523		496 (M + H)
1524		420 (M + H)
1525		498 (M + H)

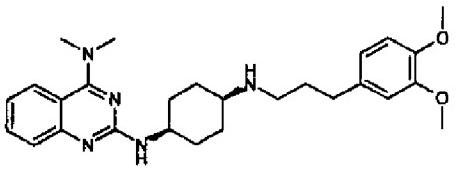
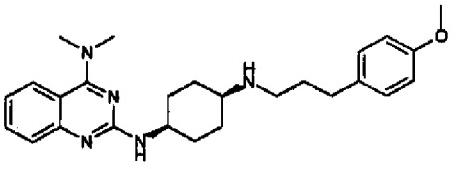
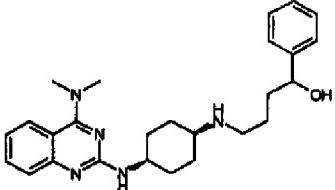
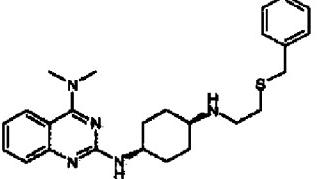
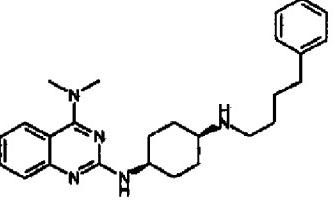
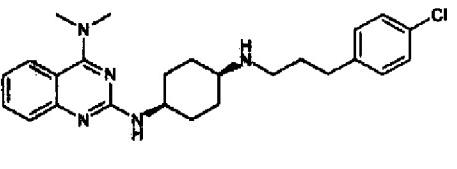
【表235】

(表のつづき)

1526		521 (M + H)
1527		542 (M + H)
1528		466 (M + H)
1529		480 (M + H)
1530		583 (M + H)
1531		556 (M + H)

【表236】

(表のつづき)

1532		464 (M + H)
1533		434 (M + H)
1534		434 (M + H)
1535		436 (M + H)
1536		418 (M + H)
1537		438 (M + H)

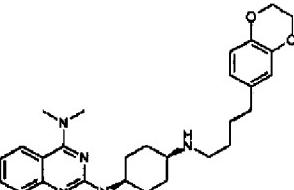
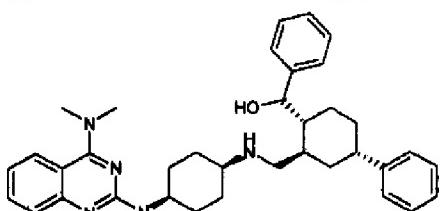
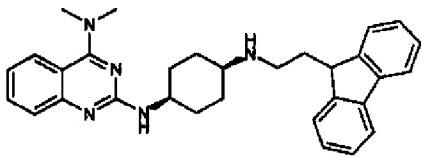
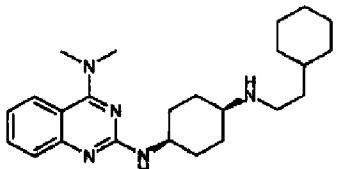
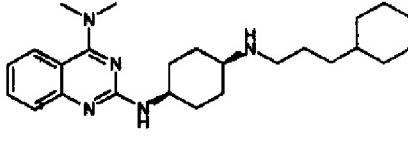
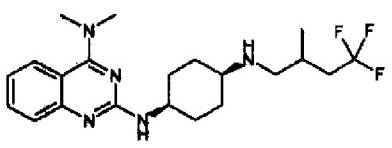
【表237】

(表のつづき)

1538		446 ($M + H$)
1539		464 ($M + H$)
1540		430 ($M + H$)
1541		478 ($M + H$)
1542		575 ($M + H$)
1543		506 ($M + H$)

【表238】

(表のつづき)

1544		476 (M + H)
1545		564 (M + H)
1546		478 (M + H)
1547		396 (M + H)
1548		410 (M + H)
1549		410 (M + H)

【表239】

(表のつづき)

1550		410 (M + H)
1551		370 (M + H)
1552		410 (M + H)
1553		432 (M + H)
1554		474 (M + H)
1555		458 (M + H)

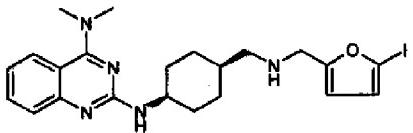
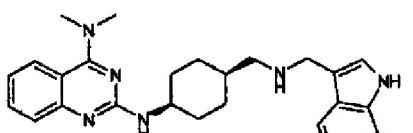
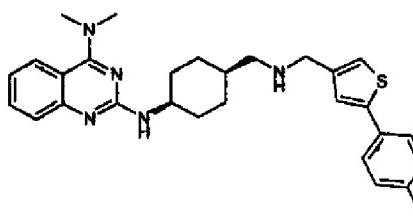
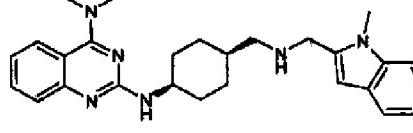
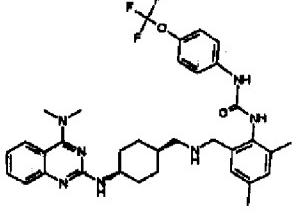
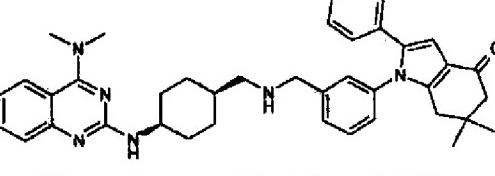
【表240】

(表のつづき)

1556		490 ($M + H$)
1557		535 ($M + H$)
1558		430 ($M + H$)
1559		552 ($M + H$)
1560		433 ($M + H$)
1561		536 ($M + H$)

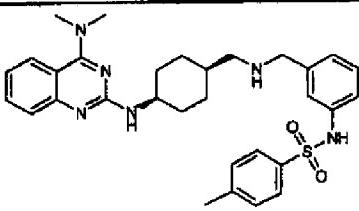
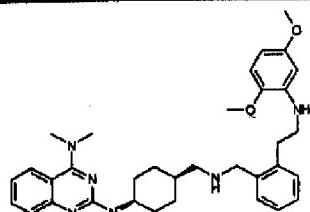
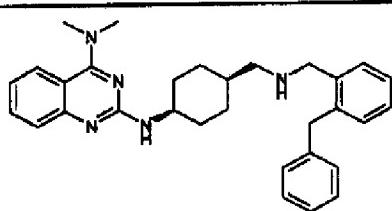
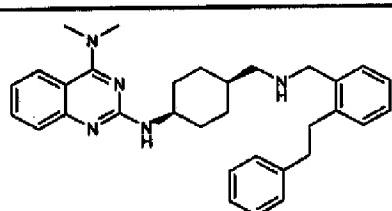
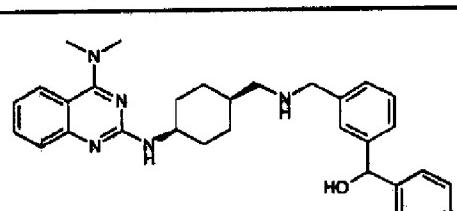
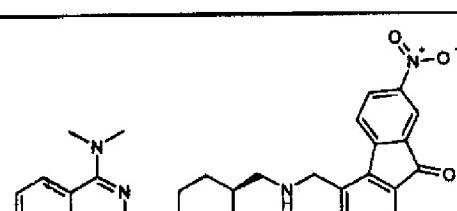
【表241】

(表のつづき)

1562		506 (M + H)
1563		429 (M + H)
1564		486 (M + H)
1565		443 (M + H)
1566		636 (M + H)
1567		705 (M + H)

【表242】

(表のつづき)

1568		559 (M + H)
1569		569 (M + H)
1570		480 (M + H)
1571		494 (M + H)
1572		496 (M + H)
1573		537 (M + H)

【表243】

(表のつづき)

1574		494 (M + H)
1575		534 (M + H)
1576		587 (M + H)
1577		587 (M + H)
1578		523 (M + H)
1579		627 (M + H)

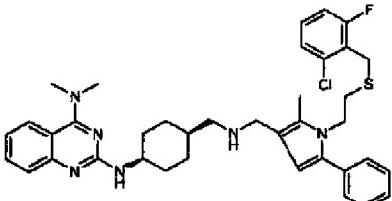
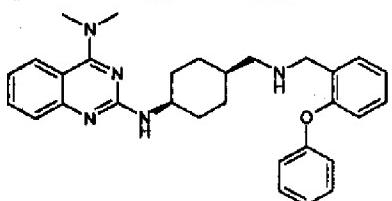
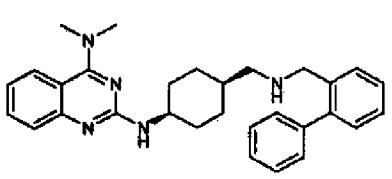
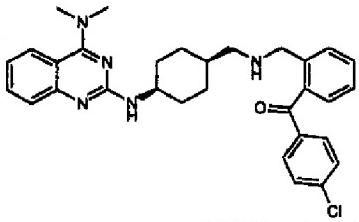
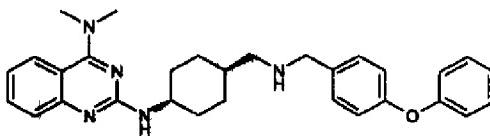
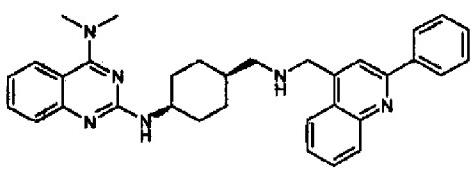
【表244】

(表のつづき)

1580		627 (M + H)
1581		526 (M + H)
1582		524 (M + H)
1583		564 (M + H)
1584		647 (M + H)
1585		545 (M + H)

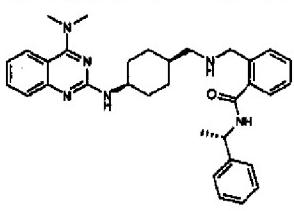
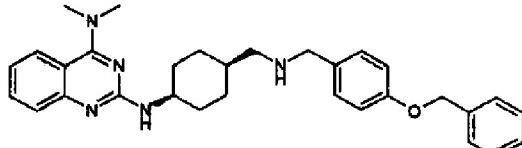
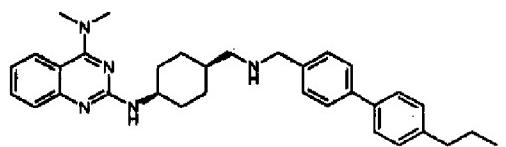
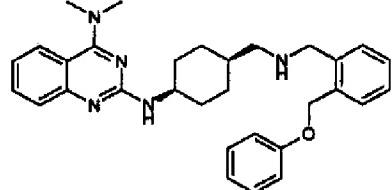
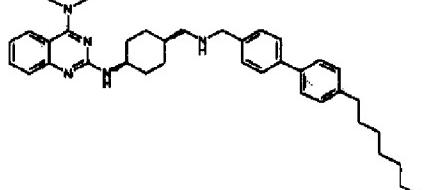
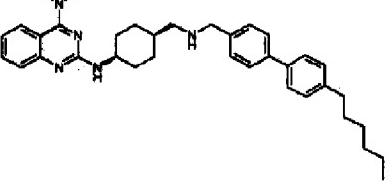
【表245】

(表のつづき)

1586		671 (M + H)
1587		482 (M + H)
1588		466 (M + H)
1589		528 (M + H)
1590		482 (M + H)
1591		517 (M + H)

【表246】

(表のつづき)

1592		537 (M + H)
1593		496 (M + H)
1594		508 (M + H)
1595		496 (M + H)
1596		564 (M + H)
1597		550 (M + H)

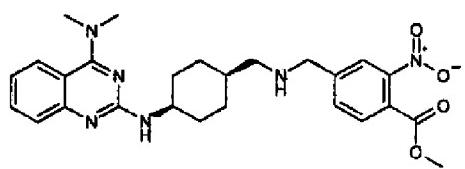
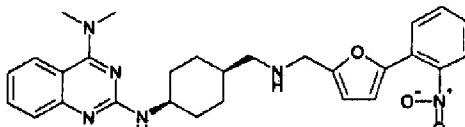
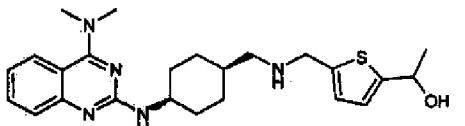
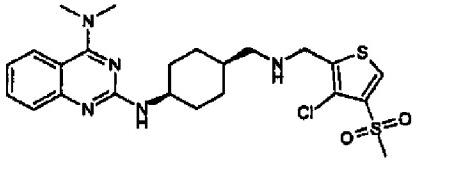
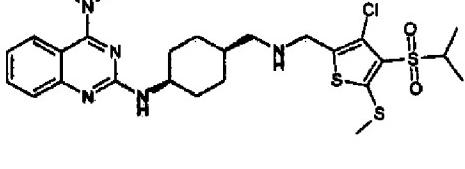
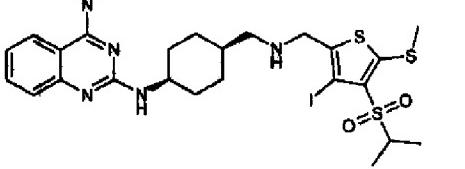
【表247】

(表のつづき)

1598		602 (M + H)
1599		522 (M + H)
1600		533 (M + H)
1601		468 (M + H)
1602		502 (M + H)
1603		449 (M + H)

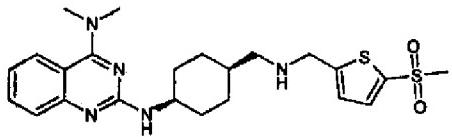
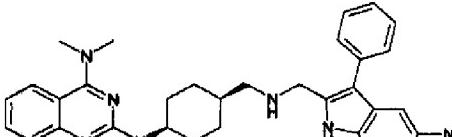
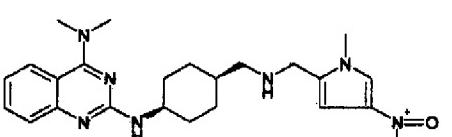
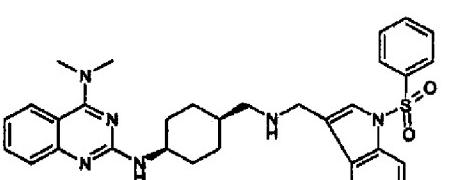
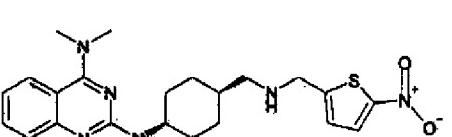
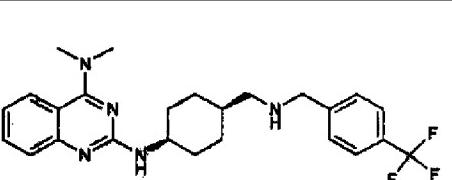
【表248】

(表のつづき)

1604		493 (M + H)
1605		515 (M + H)
1606		440 (M + H)
1607		508 (M + H)
1608		582 (M + H)
1609		674 (M + H)

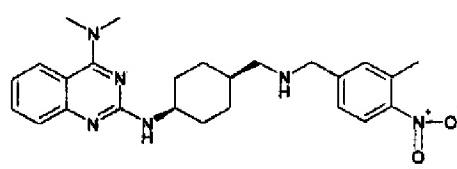
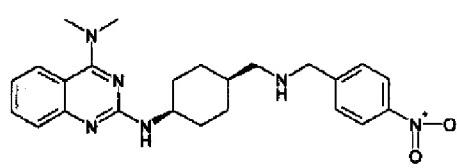
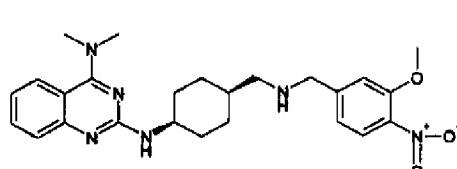
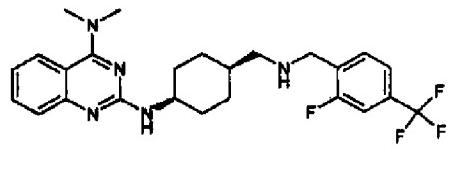
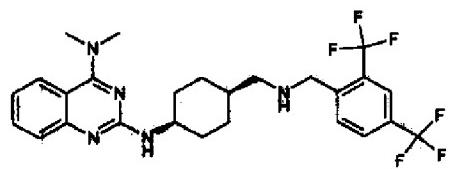
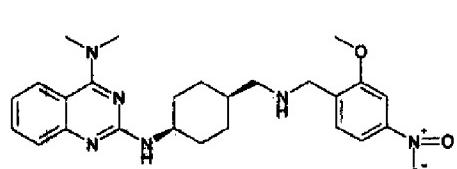
【表249】

(表のつづき)

1610		474 ($M + H$)
1611		548 ($M - H$)
1612		438 ($M + H$)
1613		569 ($M + H$)
1614		441 ($M + H$)
1615		458 ($M + H$)

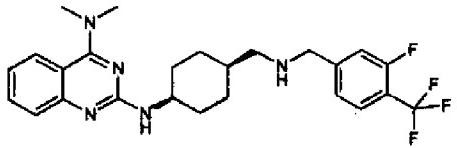
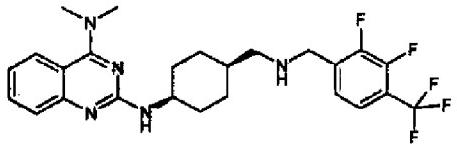
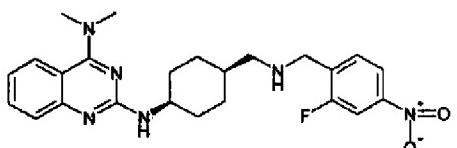
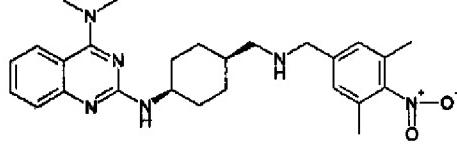
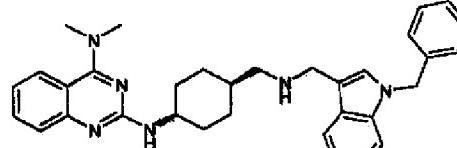
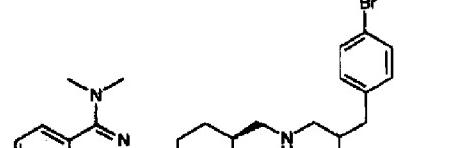
【表250】

(表のつづき)

1616		449 (M + H)
1617		435 (M + H)
1618		465 (M + H)
1619		476 (M + H)
1620		526 (M + H)
1621		465 (M + H)

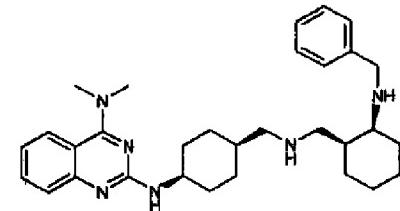
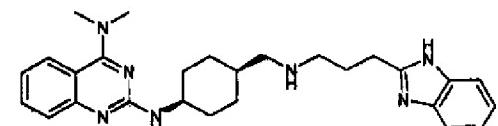
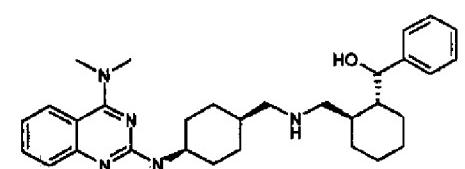
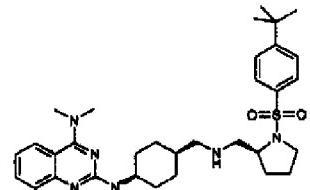
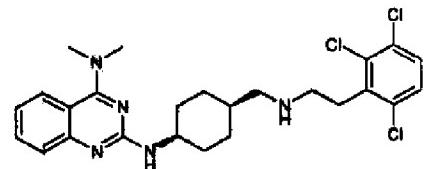
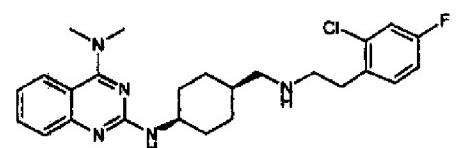
【表251】

(表のつづき)

1622		476 (M + H)
1623		494 (M + H)
1624		453 (M + H)
1625		463 (M + H)
1626		519 (M + H)
1627		553 (M + H)

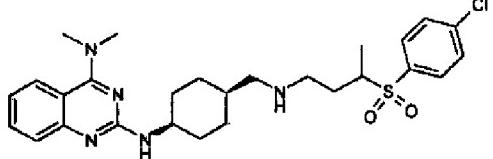
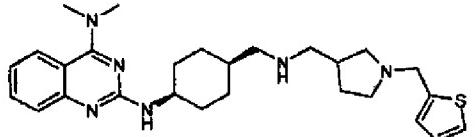
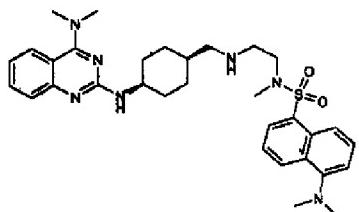
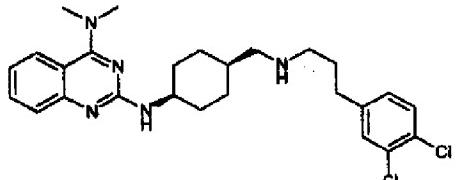
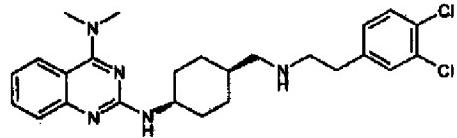
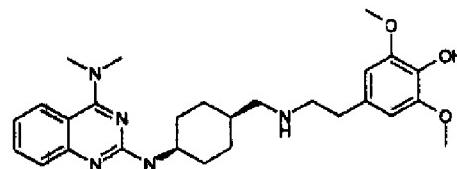
【表252】

(表のつづき)

1628		501 (M + H)
1629		458 (M + H)
1630		502 (M + H)
1631		579 (M + H)
1632		506 (M + H)
1633		456 (M + H)

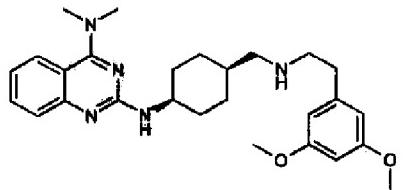
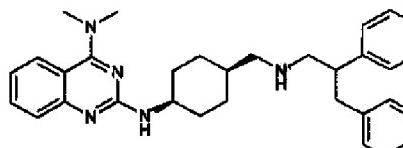
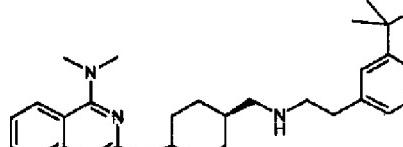
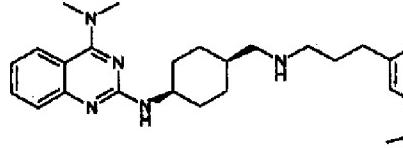
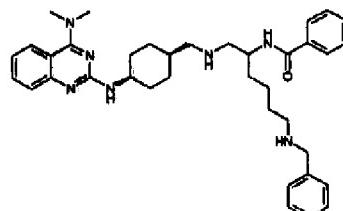
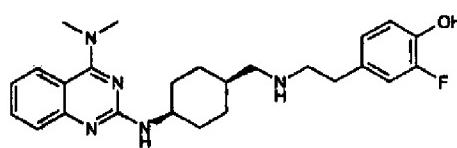
【表253】

(表のつづき)

1634		530 (M + H)
1635		479 (M + H)
1636		590 (M + H)
1637		486 (M + H)
1638		472 (M + H)
1639		480 (M + H)

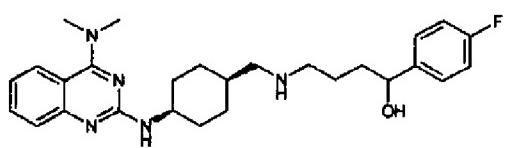
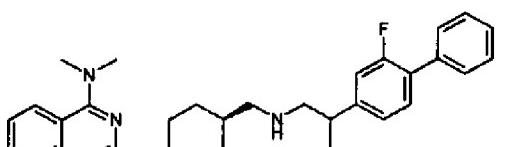
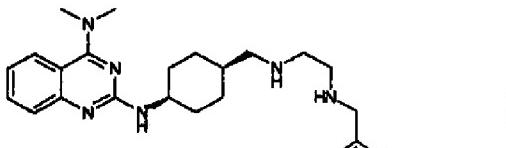
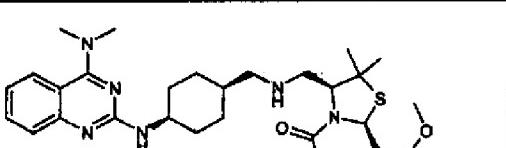
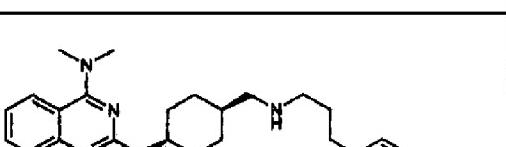
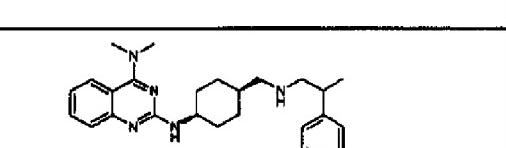
【表254】

(表のつづき)

1640		464 (M + H)
1641		494 (M + H)
1642		532 (M + H)
1643		546 (M + H)
1644		608 (M + H)
1645		438 (M + H)

【表255】

(表のつづき)

1646		466 (M + H)
1647		512 (M + H)
1648		423 (M + H)
1649		577 (M + H)
1650		434 (M + H)
1651		549 (M + H)

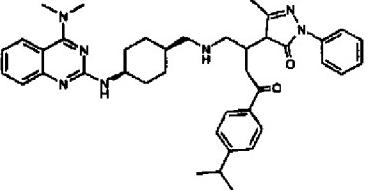
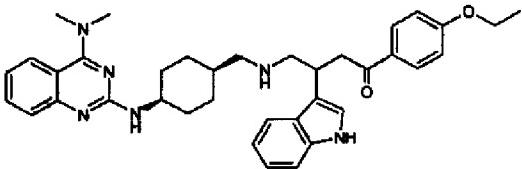
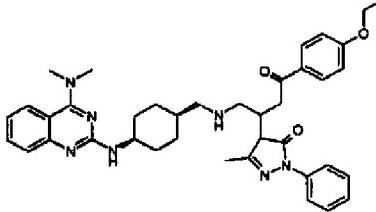
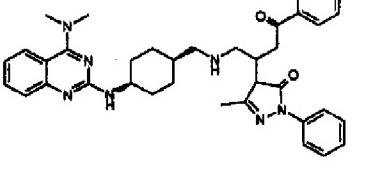
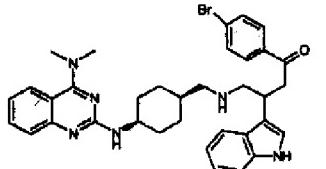
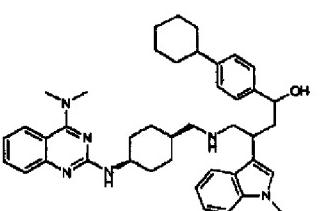
【表256】

(表のつづき)

1652		530 (M + H)
1653		490 (M + H)
1654		486 (M + H)
1655		501 (M + H)
1656		562 (M + H)
1657		487 (M + H)

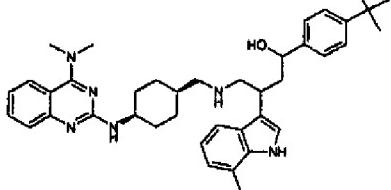
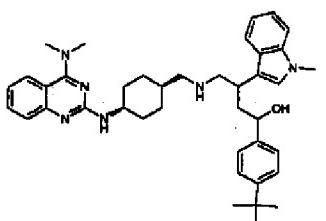
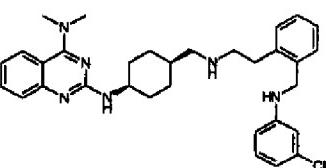
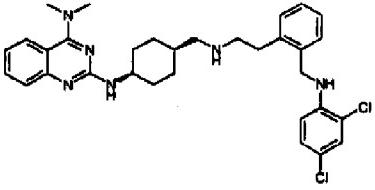
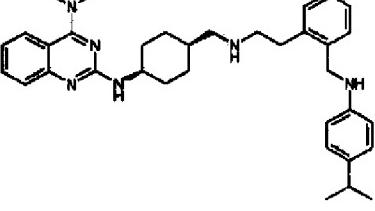
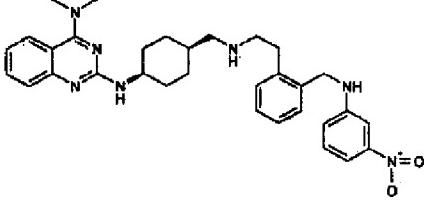
【表257】

(表のつづき)

1658		660 (M + H)
1659		605 (M + H)
1660		662 (M + H)
1661		696 (M + H)
1662		639 (M + H)
1663		659 (M + H)

【表258】

(表のつづき)

1664		647 (M + H)
1665		633 (M + H)
1666		543 (M + H)
1667		577 (M + H)
1668		551 (M + H)
1669		554 (M + H)

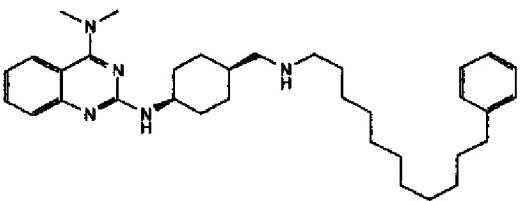
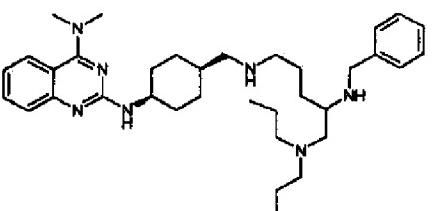
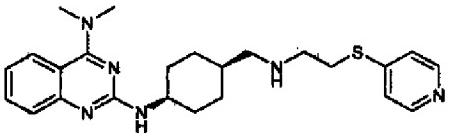
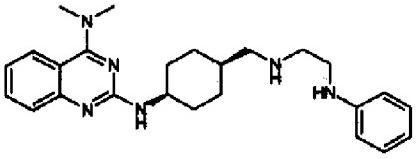
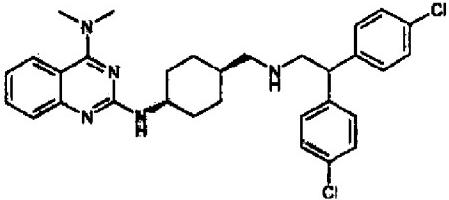
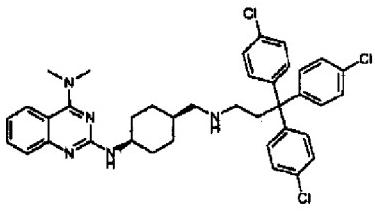
【表259】

(表のつづき)

1670		477 (M + H)
1671		463 (M + H)
1672		446 (M + H)
1673		496 (M + H)
1674		496 (M + H)
1675		519 (M + H)

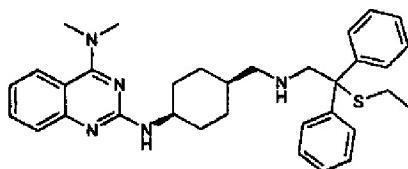
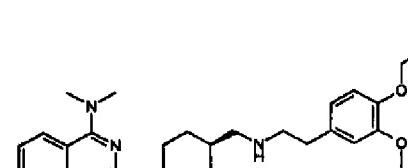
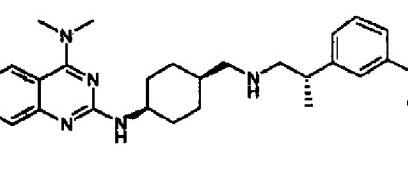
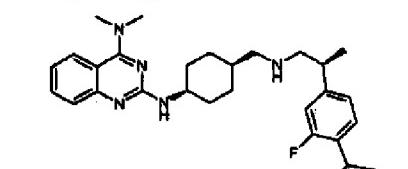
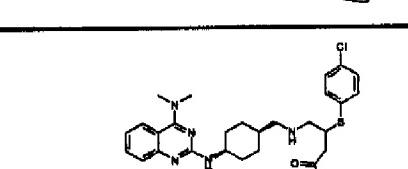
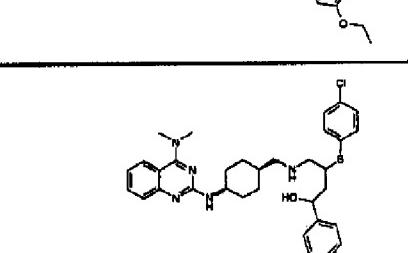
【表260】

(表のつづき)

1676		530 (M + H)
1677		574 (M + H)
1678		437 (M + H)
1679		419 (M + H)
1680		548 (M + H)
1681		672 (M + H)

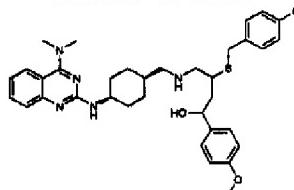
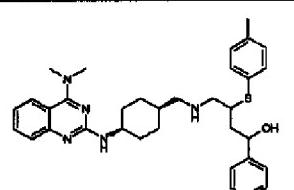
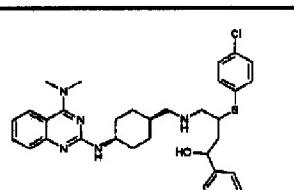
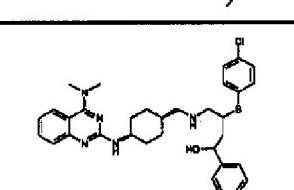
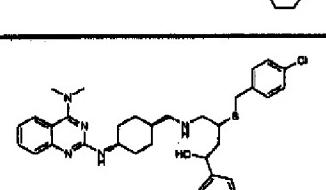
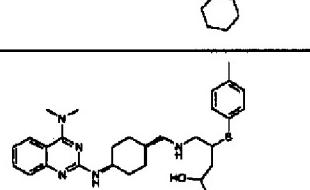
【表261】

(表のつづき)

1682		540 (M + H)
1683		540 (M + H)
1684		524 (M + H)
1685		512 (M + H)
1686		632 (M + H)
1687		646 (M + H)

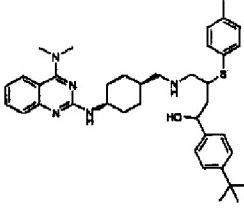
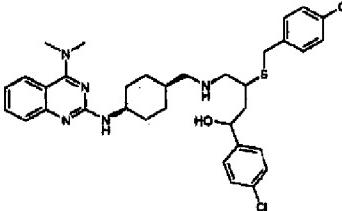
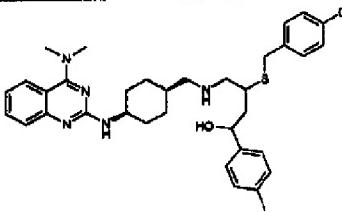
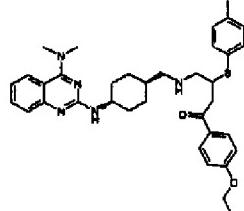
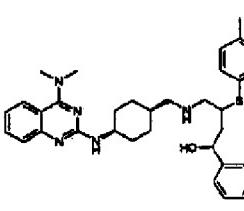
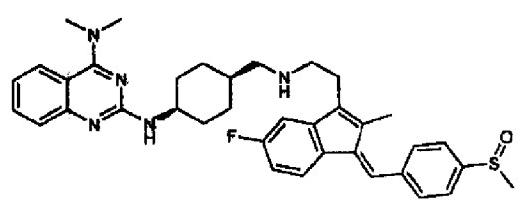
【表262】

(表のつづき)

1688		648 (M + H)
1689		584 (M + H)
1690		632 (M + H)
1691		672 (M + H)
1692		686 (M + H)
1693		652 (M + H)

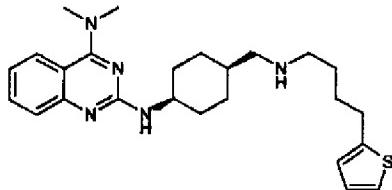
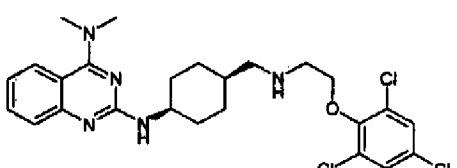
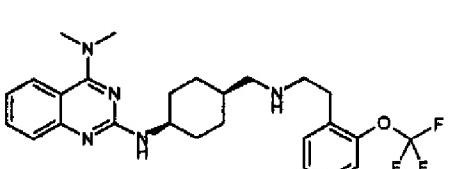
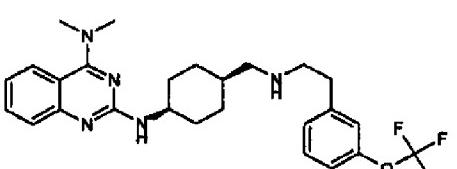
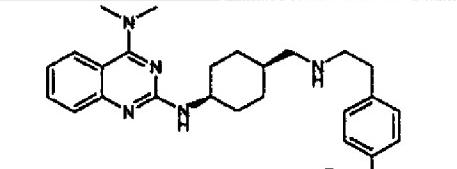
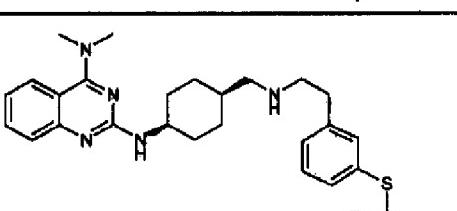
【表263】

(表のつづき)

1694		626 (M + H)
1695		638 (M + H)
1696		618 (M + H)
1697		612 (M + H)
1698		588 (M + H)
1699		624 (M + H)

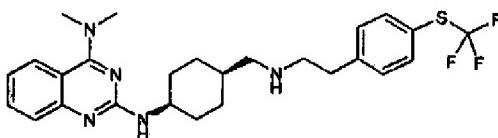
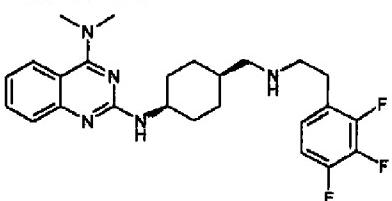
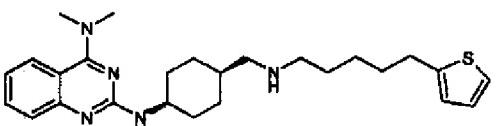
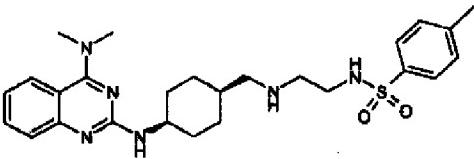
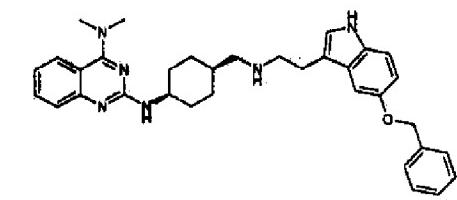
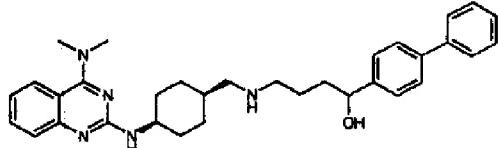
【表264】

(表のつづき)

1700		438 (M + H)
1701		522 (M + H)
1702		488 (M + H)
1703		488 (M + H)
1704		488 (M + H)
1705		504 (M + H)

【表265】

(表のつづき)

1706		504 (M + H)
1707		458 (M + H)
1708		452 (M + H)
1709		497 (M + H)
1710		549 (M + H)
1711		524 (M + H)

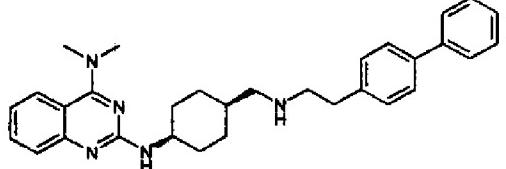
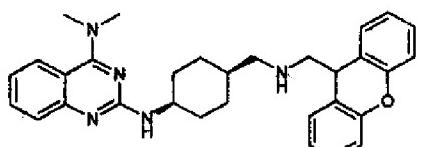
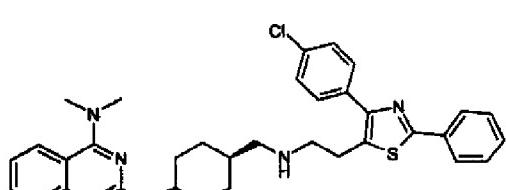
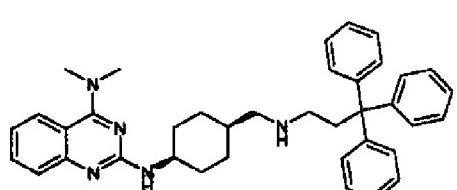
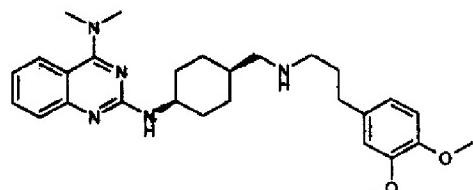
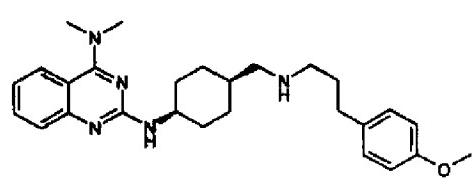
【表266】

(表のつづき)

1712		615 (M + H)
1713		510 (M + H)
1714		434 (M + H)
1715		512 (M + H)
1716		535 (M + H)
1717		556 (M + H)

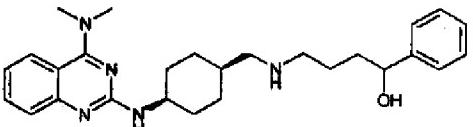
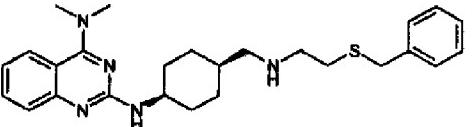
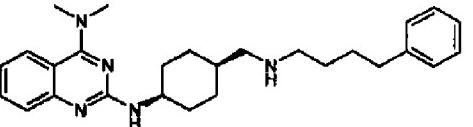
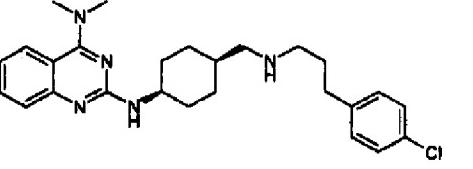
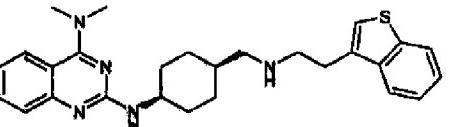
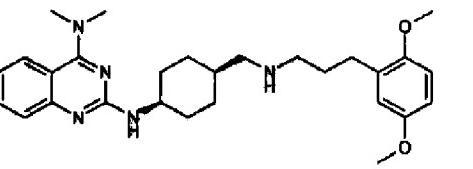
【表267】

(表のつづき)

1718		480 (M + H)
1719		494 (M + H)
1720		597 (M + H)
1721		570 (M + H)
1722		478 (M + H)
1723		448 (M + H)

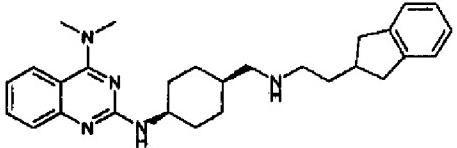
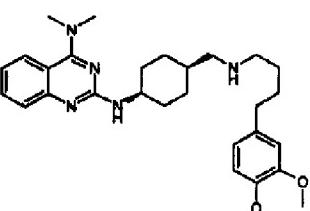
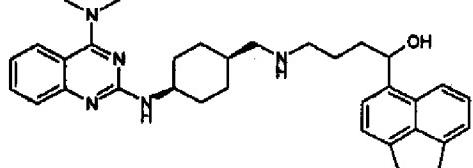
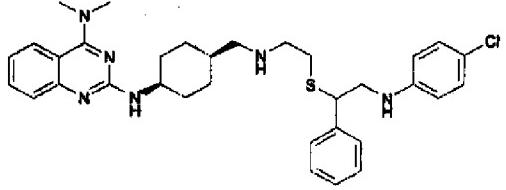
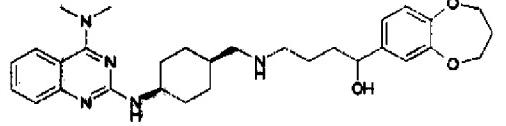
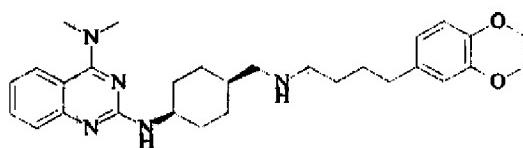
【表268】

(表のつづき)

1724		448 (M + H)
1725		450 (M + H)
1726		432 (M + H)
1727		452 (M + H)
1728		460 (M + H)
1729		478 (M + H)

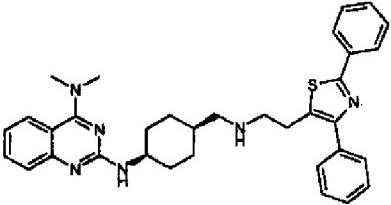
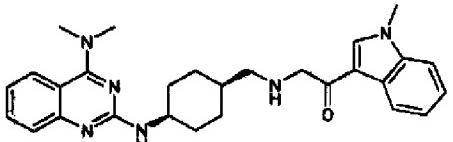
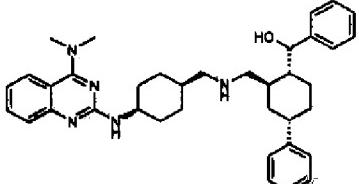
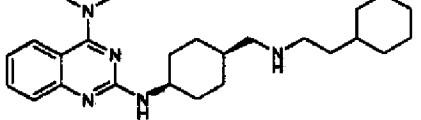
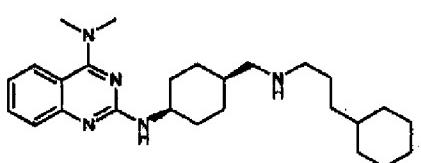
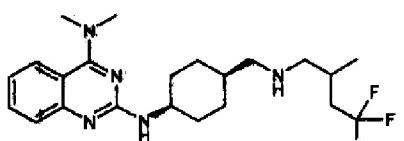
【表269】

(表のつづき)

1730		444 (M + H)
1731		492 (M + H)
1732		524 (M + H)
1733		589 (M + H)
1734		520 (M + H)
1735		490 (M + H)

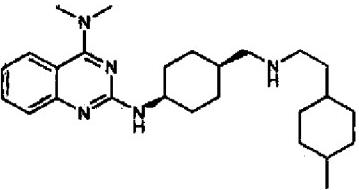
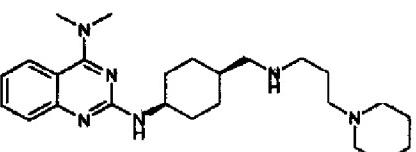
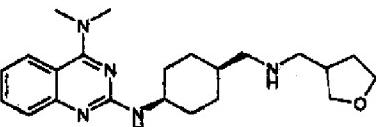
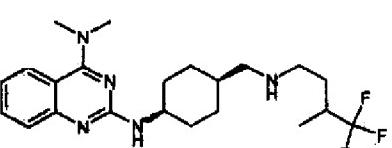
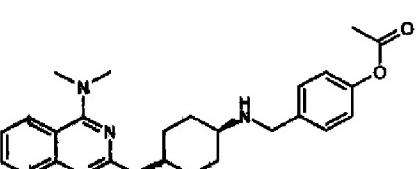
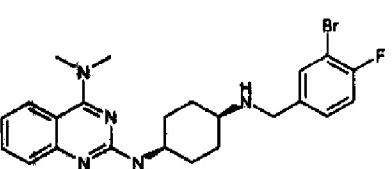
【表270】

(表のつづき)

1736		563 (M + H)
1737		471 (M + H)
1738		578 (M + H)
1739		410 (M + H)
1740		424 (M + H)
1741		424 (M + H)

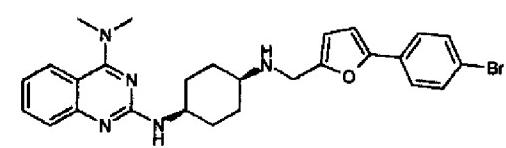
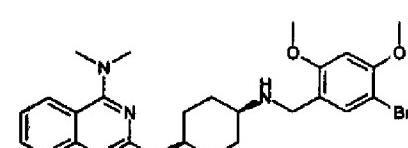
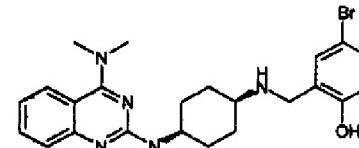
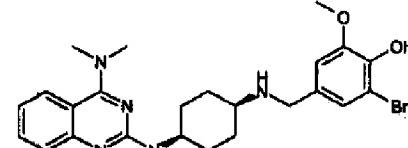
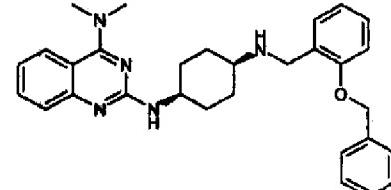
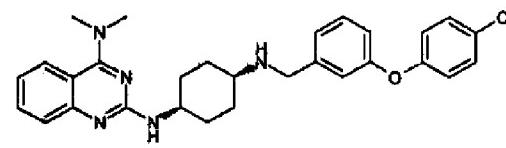
【表271】

(表のつづき)

1742		424 ($M + H$)
1743		447 ($M + Na$)
1744		384 ($M + H$)
1745		424 ($M + H$)
1746		434 ($M + H$)
1747		472 ($M + H$)

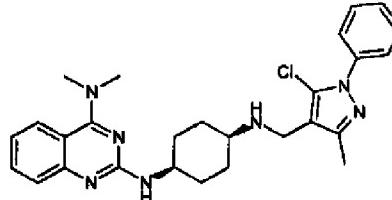
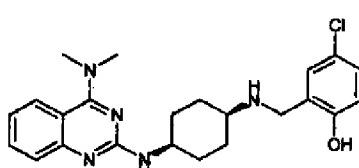
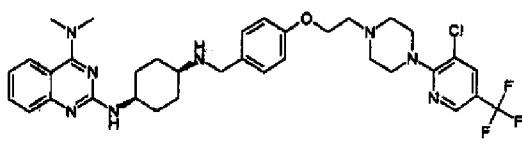
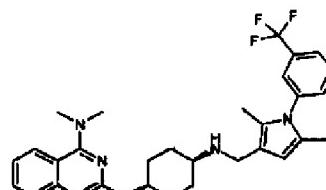
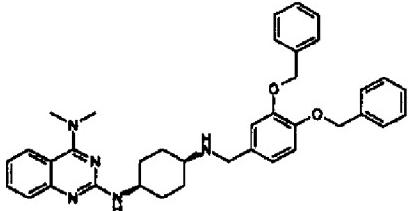
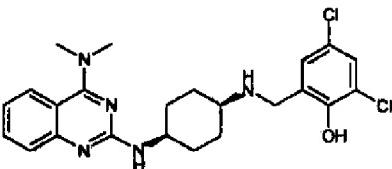
【表272】

(表のつづき)

1748		520 (M + H)
1749		514 (M + H)
1750		470 (M + H)
1751		500 (M + H)
1752		482 (M + H)
1753		502 (M + H)

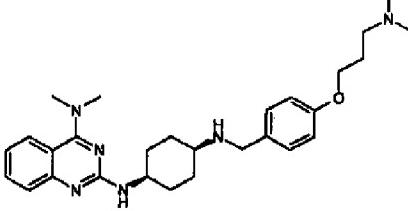
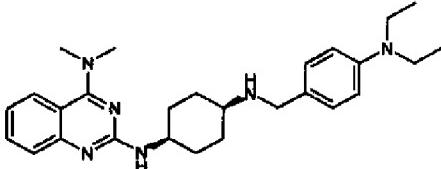
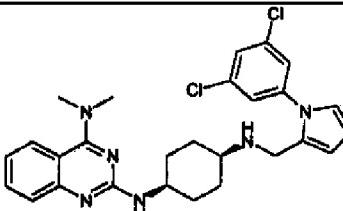
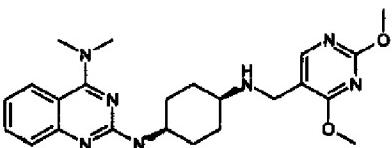
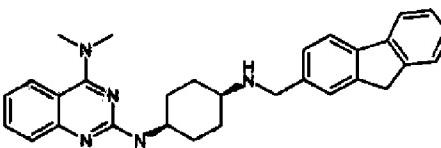
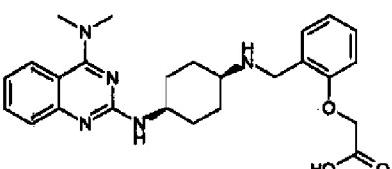
【表273】

(表のつづき)

1754		490 ($M + H$)
1755		426 ($M + H$)
1756		683 ($M + H$)
1757		537 ($M + H$)
1758		588 ($M + H$)
1759		460 ($M + H$)

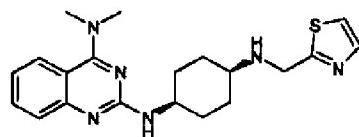
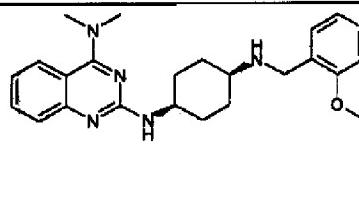
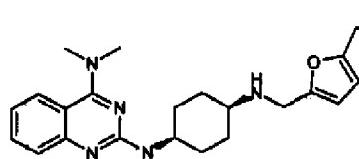
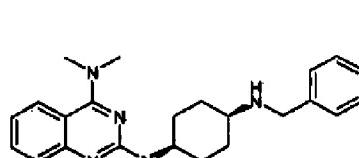
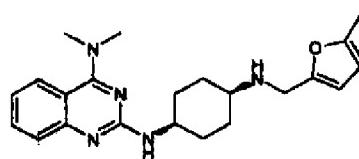
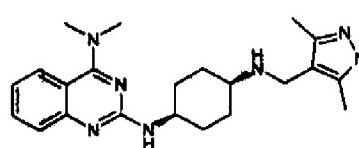
【表274】

(表のつづき)

1760		477 ($M + H$)
1761		447 ($M + H$)
1762		509 ($M + H$)
1763		438 ($M + H$)
1764		464 ($M + H$)
1765		450 ($M + H$)

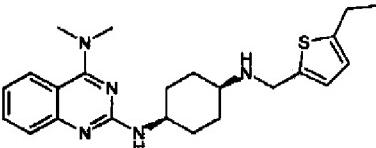
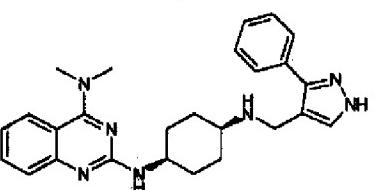
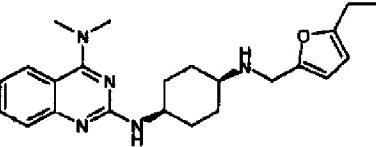
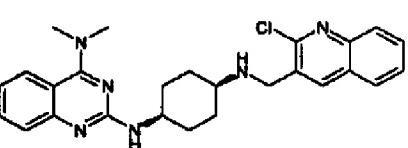
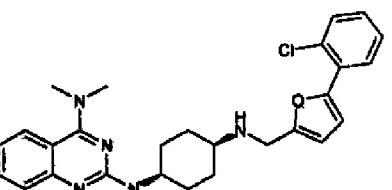
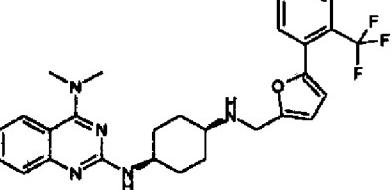
【表275】

(表のつづき)

1766		383 (M + H)
1767		476 (M + H)
1768		396 (M + H)
1769		434 (M + H)
1770		416 (M + H)
1771		470 (M + H)

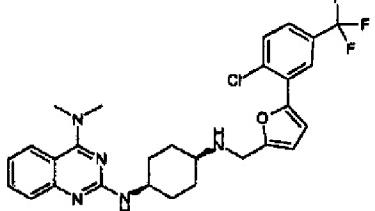
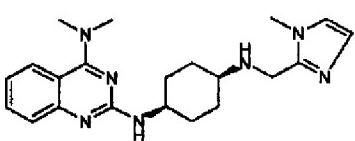
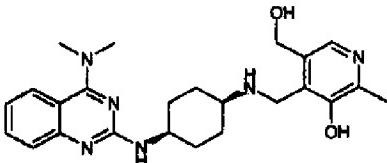
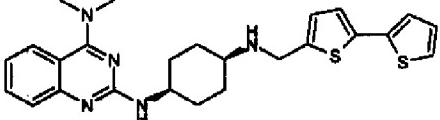
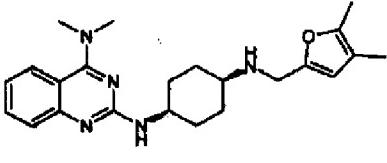
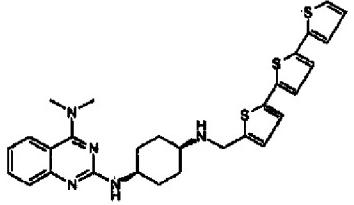
【表276】

(表のつづき)

1772		410 (M + H)
1773		442 (M + H)
1774		394 (M + H)
1775		461 (M + H)
1776		476 (M + H)
1777		510 (M + H)

【表277】

(表のつづき)

1778		544 (M + H)
1779		380 (M + H)
1780		437 (M + H)
1781		464 (M + H)
1782		394 (M + H)
1783		546 (M + H)

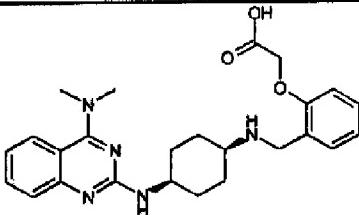
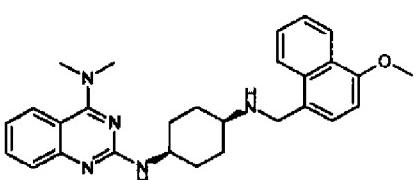
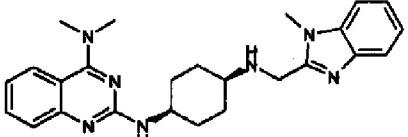
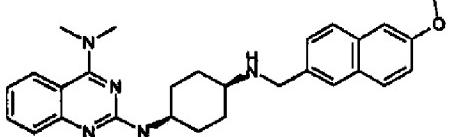
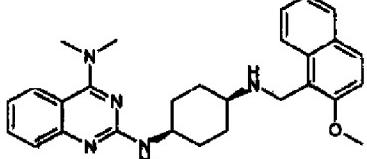
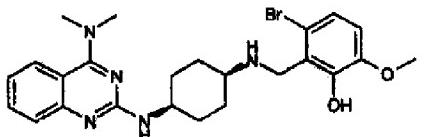
【表278】

(表のつづき)

1784		519 (M + H)
1785		542 (M + H)
1786		624 (M + H)
1787		366 (M + H)
1788		460 (M + H)
1789		469 (M + H)

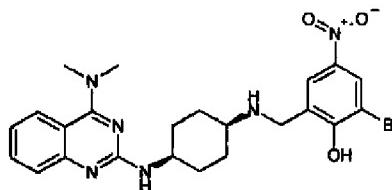
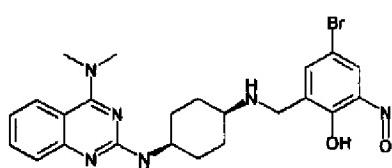
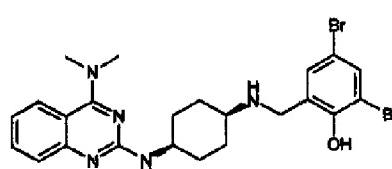
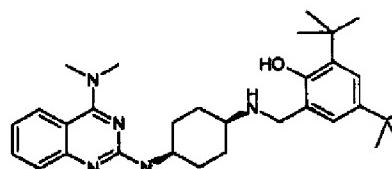
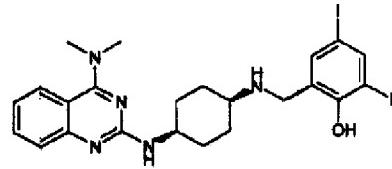
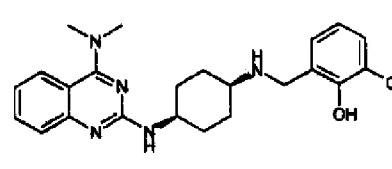
【表279】

(表のつづき)

1790		450 (M + H)
1791		456 (M + H)
1792		430 (M + H)
1793		456 (M + H)
1794		456 (M + H)
1795		500 (M + H)

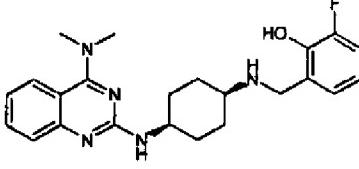
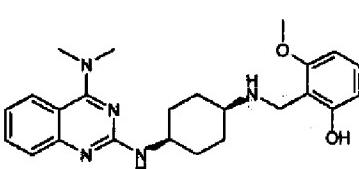
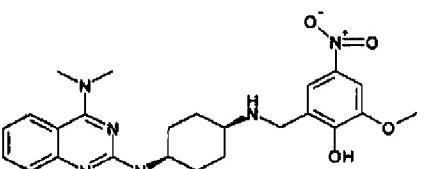
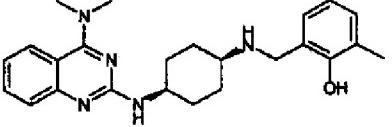
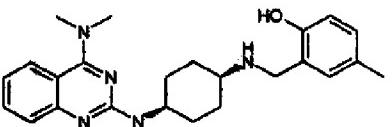
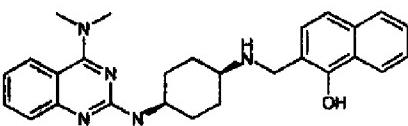
【表280】

(表のつづき)

1796		537 ($M + Na$)
1797		537 ($M + Na$)
1798		548 ($M + H$)
1799		504 ($M + H$)
1800		644 ($M + H$)
1801		436 ($M + H$)

【表281】

(表のつづき)

1802		410 (M + H)
1803		422 (M + H)
1804		467 (M + H)
1805		406 (M + H)
1806		406 (M + H)
1807		440 (M - H)

【表282】

(表のつづき)

1808		437 (M + H)
1809		408 (M + H)
1810		404 (M + H)
1811		404 (M + H)
1812		422 (M + H)
1813		453 (M + H)

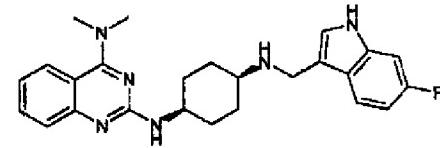
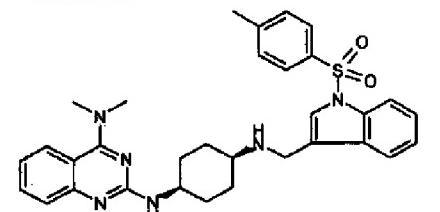
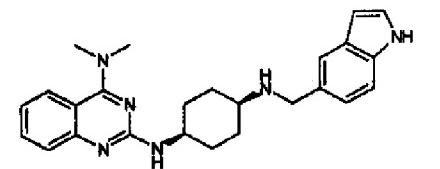
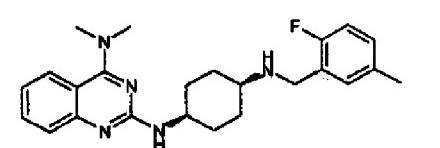
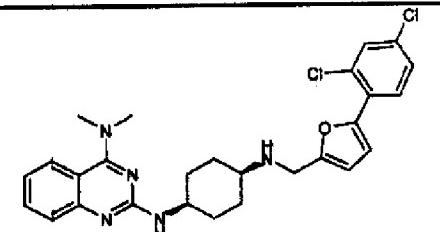
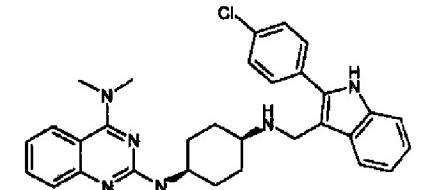
【表283】

(表のつづき)

1814		433 (M + H)
1815		429 (M + H)
1816		429 (M + H)
1817		415 (M + H)
1818		404 (M + H)
1819		471 (M + H)

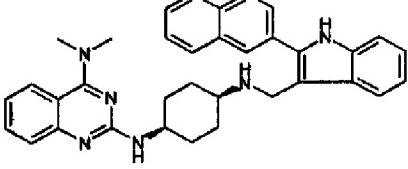
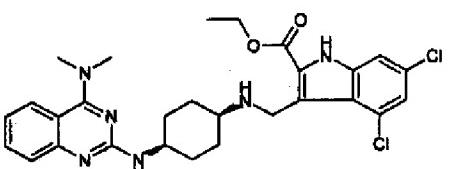
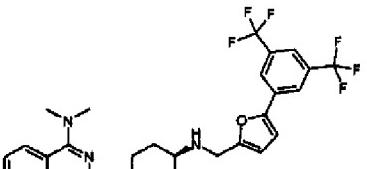
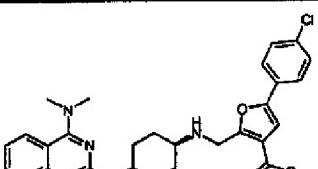
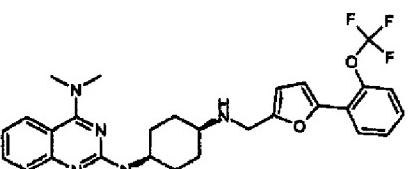
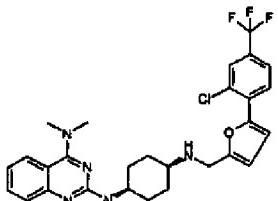
【表284】

(表のつづき)

1820		433 (M + H)
1821		569 (M + H)
1822		415 (M + H)
1823		408 (M + H)
1824		510 (M + H)
1825		525 (M + H)

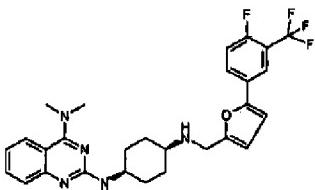
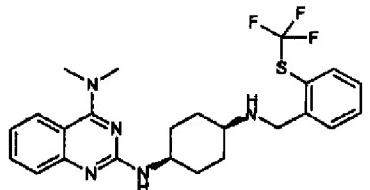
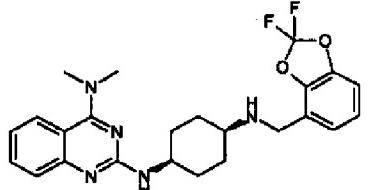
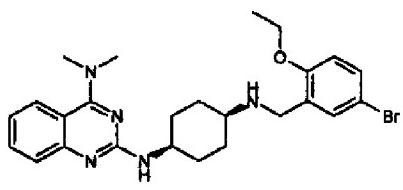
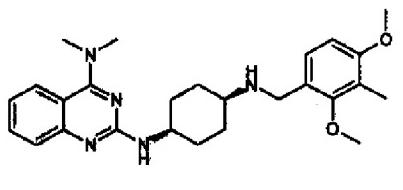
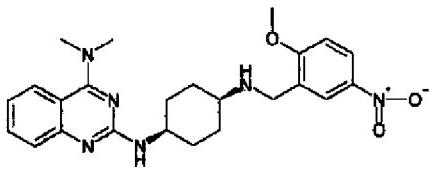
【表285】

(表のつづき)

1826		541 (M + H)
1827		555 (M + H)
1828		578 (M + H)
1829		548 (M + H)
1830		526 (M + H)
1831		544 (M + H)

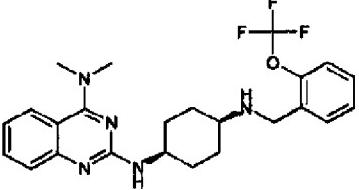
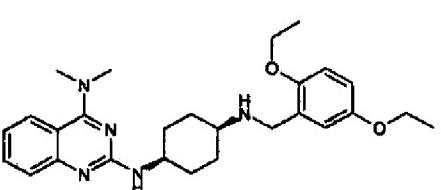
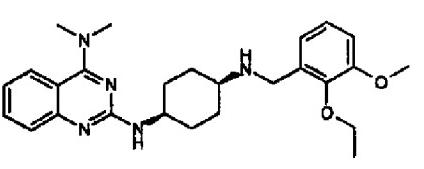
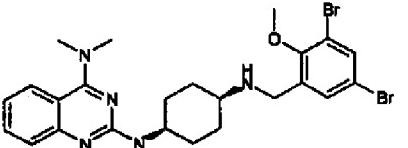
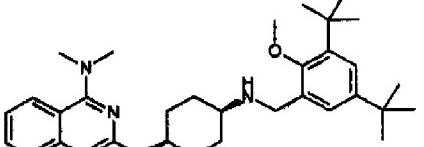
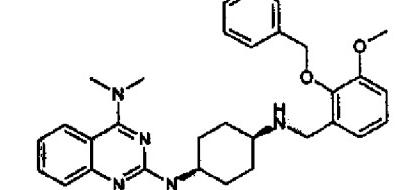
【表286】

(表のつづき)

1832		528 (M + H)
1833		476 (M + H)
1834		456 (M + H)
1835		498 (M + H)
1836		450 (M + H)
1837		451 (M + H)

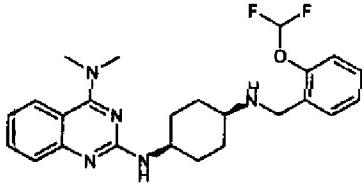
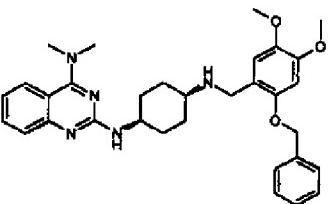
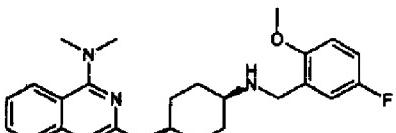
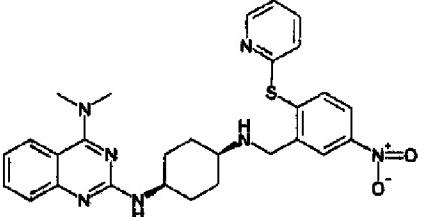
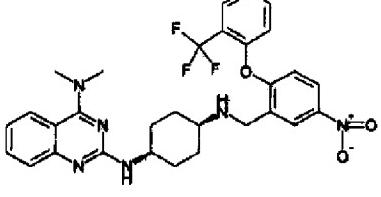
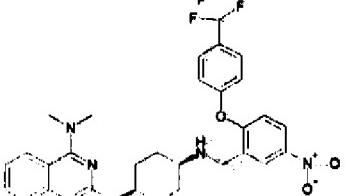
【表287】

(表のつづき)

1838		460 (M + H)
1839		464 (M + H)
1840		450 (M + H)
1841		562 (M + H)
1842		518 (M + H)
1843		512 (M + H)

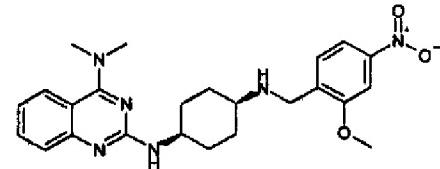
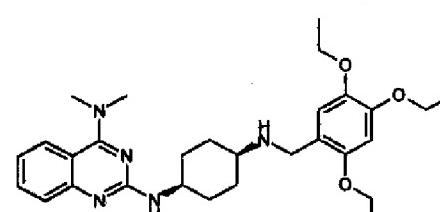
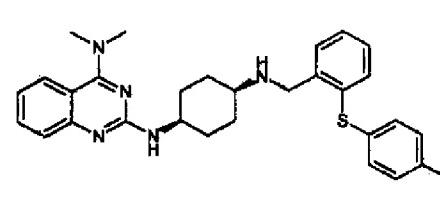
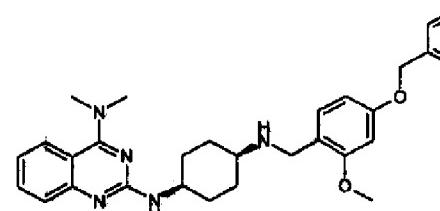
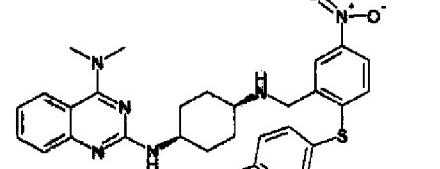
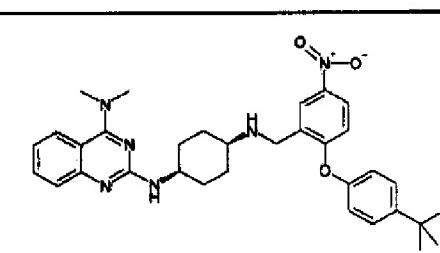
【表288】

(表のつづき)

1844		442 (M + H)
1845		542 (M + H)
1846		424 (M + H)
1847		530 (M + H)
1848		581 (M + H)
1849		581 (M + H)

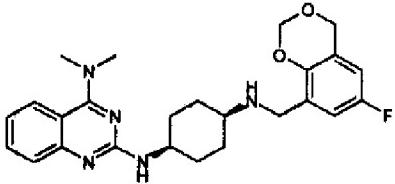
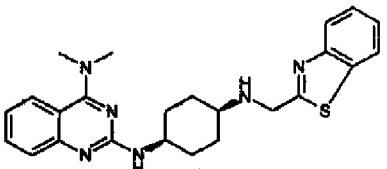
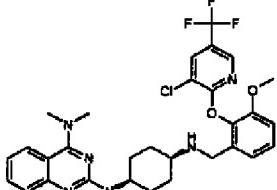
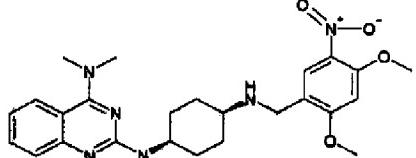
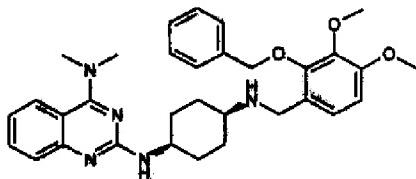
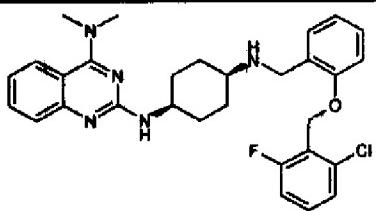
【表289】

(表のつづき)

1850		451 (M + H)
1851		508 (M + H)
1852		518 (M + H)
1853		512 (M + H)
1854		543 (M + H)
1855		569 (M + H)

【表290】

(表のつづき)

1856		452 (M + H)
1857		433 (M + H)
1858		601 (M + H)
1859		481 (M + H)
1860		542 (M + H)
1861		534 (M + H)

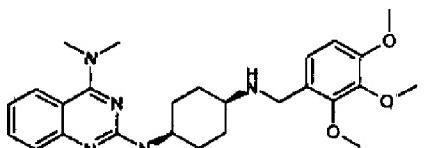
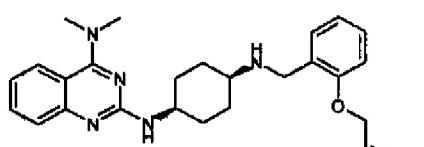
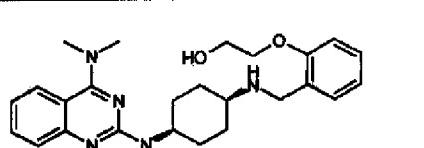
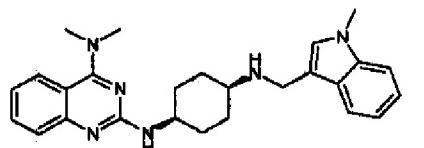
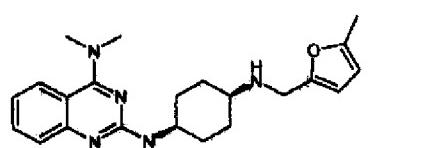
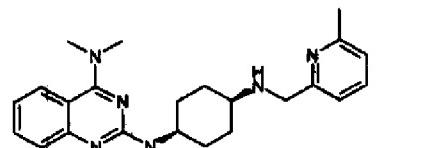
【表291】

(表のつづき)

1862		434 (M + H)
1863		502 (M + H)
1864		576 (M + H)
1865		466 (M + H)
1866		436 (M + H)
1867		436 (M + H)

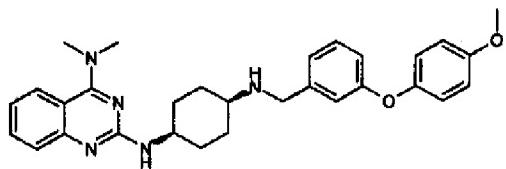
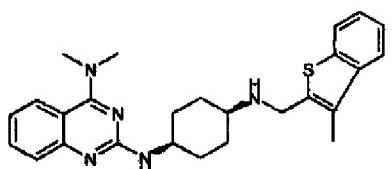
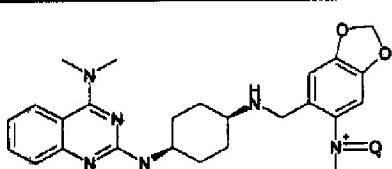
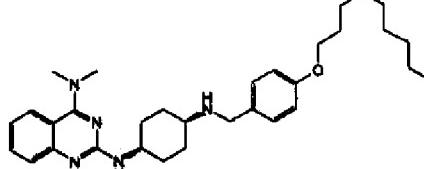
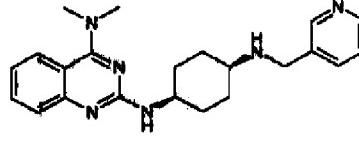
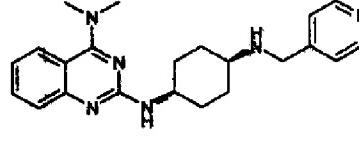
【表292】

(表のつづき)

1868		466 (M + H)
1869		432 (M + H)
1870		436 (M + H)
1871		429 (M + H)
1872		380 (M + H)
1873		391 (M + H)

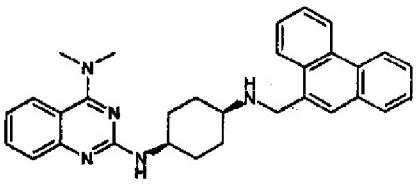
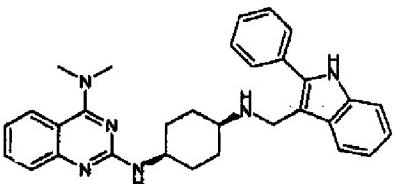
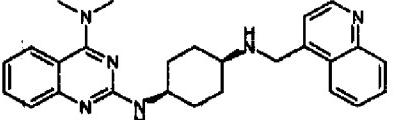
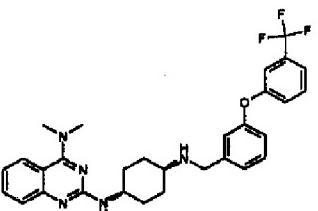
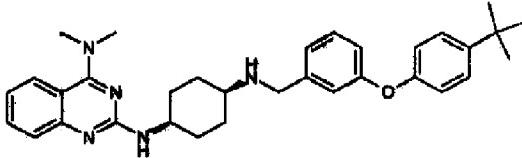
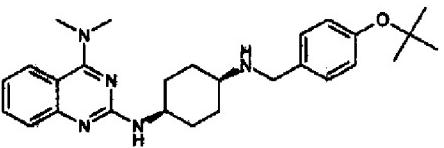
【表293】

(表のつづき)

1874		498 (M + H)
1875		446 (M + H)
1876		465 (M + H)
1877		518 (M + H)
1878		377 (M + H)
1879		377 (M + H)

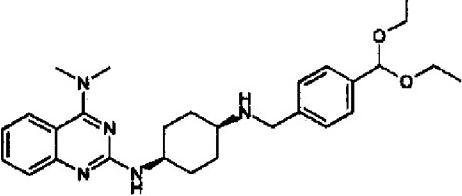
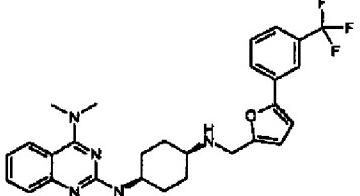
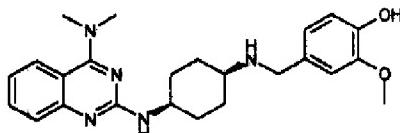
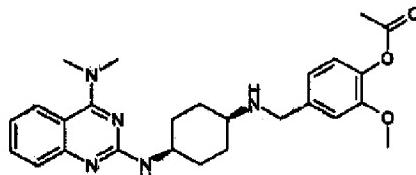
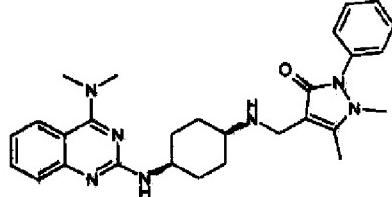
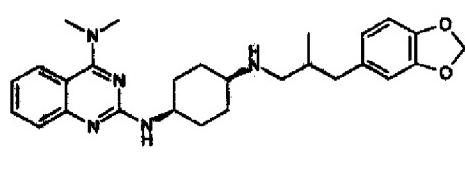
【表294】

(表のつづき)

1880		476 (M + H)
1881		491 (M + H)
1882		427 (M + H)
1883		536 (M + H)
1884		524 (M + H)
1885		448 (M + H)

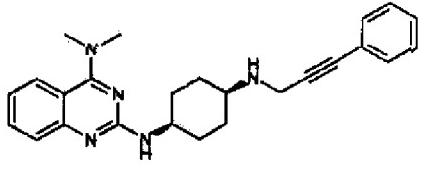
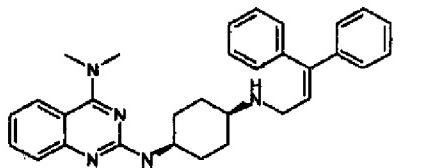
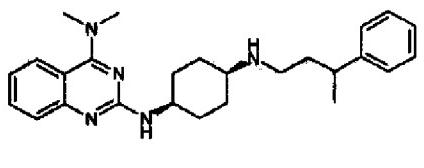
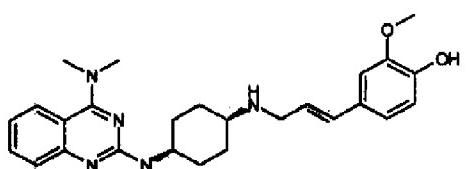
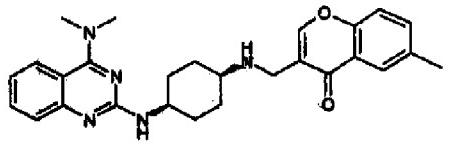
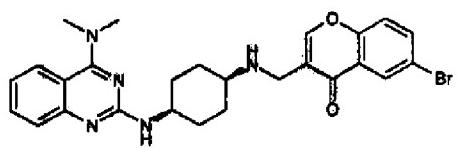
【表295】

(表のつづき)

1886		478 (M + H)
1887		510 (M + H)
1888		422 (M + H)
1889		464 (M + H)
1890		486 (M + H)
1891		462 (M + H)

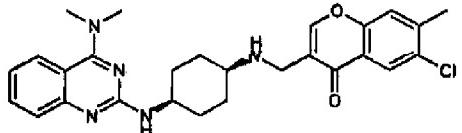
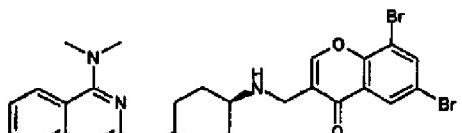
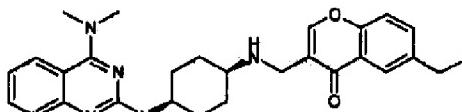
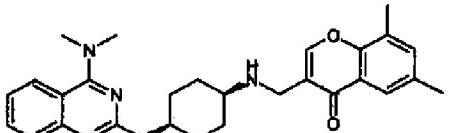
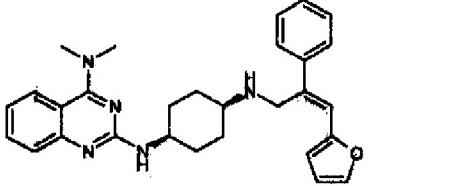
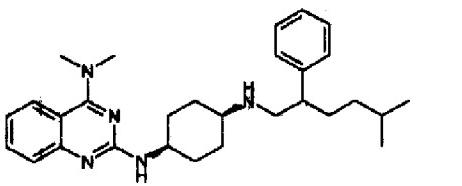
【表296】

(表のつづき)

1892		400 ($M + H$)
1893		478 ($M + H$)
1894		418 ($M + H$)
1895		448 ($M + H$)
1896		458 ($M + H$)
1897		522 ($M + H$)

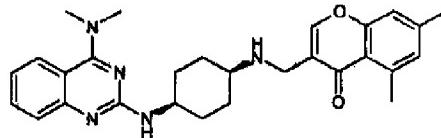
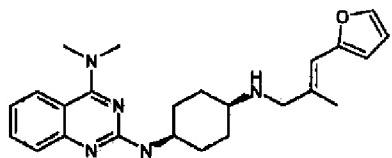
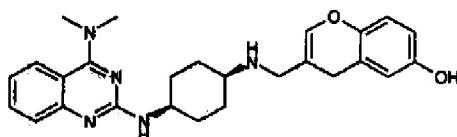
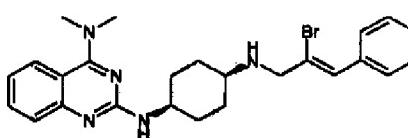
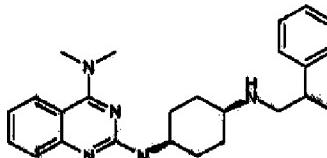
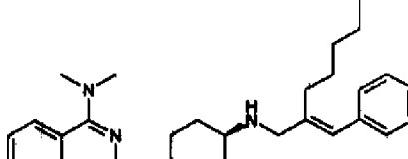
【表297】

(表のつづき)

1898		492 (M + H)
1899		600 (M + H)
1900		472 (M + H)
1901		472 (M + H)
1902		468 (M + H)
1903		460 (M + H)

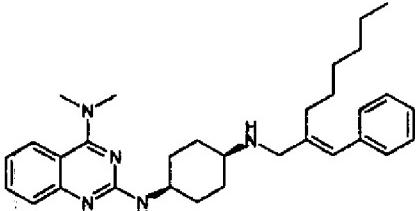
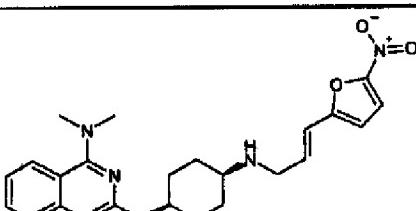
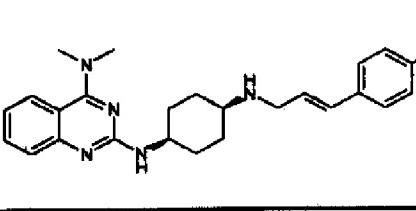
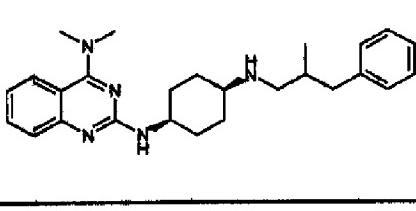
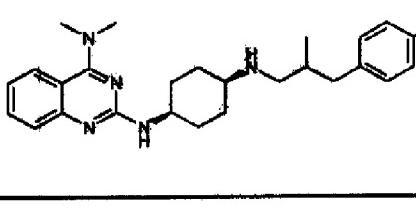
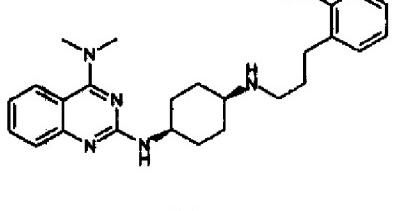
【表298】

(表のつづき)

1904		472 (M + H)
1905		406 (M + H)
1906		446 (M + H)
1907		480 (M + H)
1908		404 (M + H)
1909		472 (M + H)

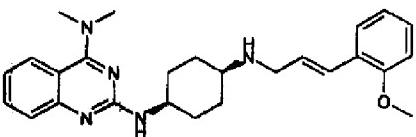
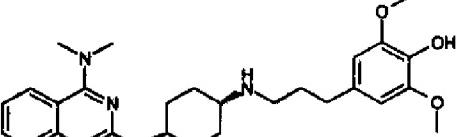
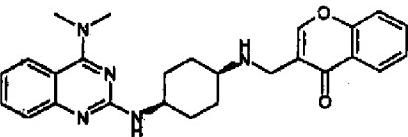
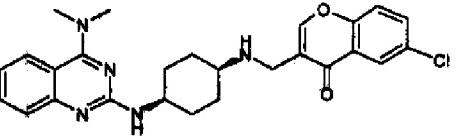
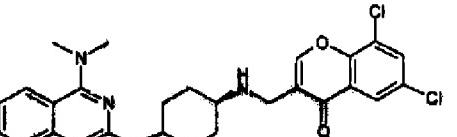
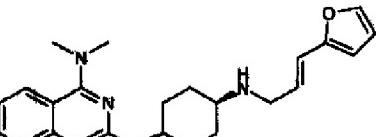
【表299】

(表のつづき)

1910		486 (M + H)
1911		437 (M + H)
1912		432 (M + H)
1913		460 (M + H)
1914		474 (M + H)
1915		420 (M + H)

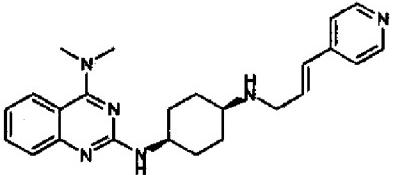
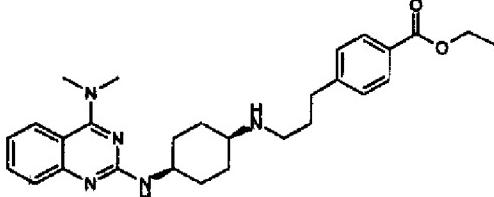
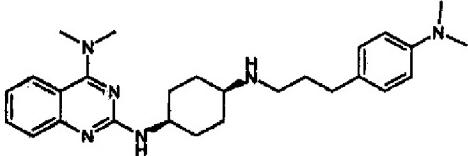
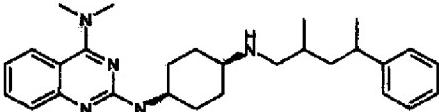
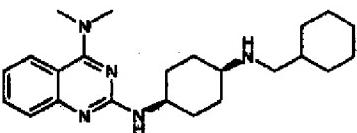
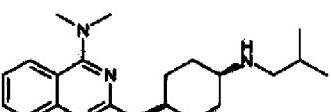
【表300】

(表のつづき)

1916		432 (M + H)
1917		480 (M + H)
1918		444 (M + H)
1919		478 (M + H)
1920		512 (M + H)
1921		392 (M + H)

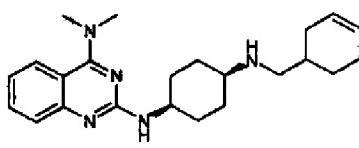
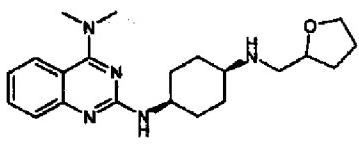
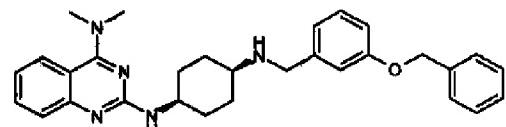
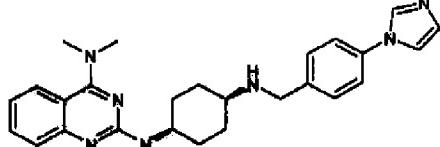
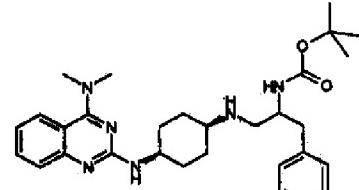
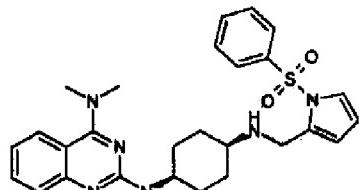
【表301】

(表のつづき)

1922		403 (M + H)
1923		476 (M + H)
1924		447 (M + H)
1925		446 (M + H)
1926		382 (M + H)
1927		342 (M + H)

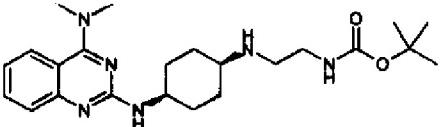
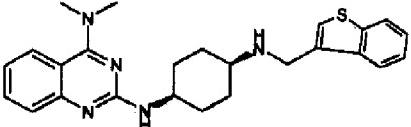
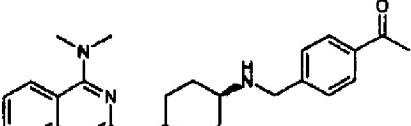
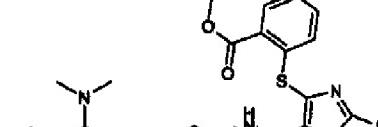
【表302】

(表のつづき)

1928		380 (M + H)
1929		370 (M + H)
1930		482 (M + H)
1931		442 (M + H)
1932		519 (M + H)
1933		505 (M + H)

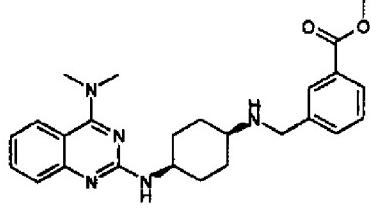
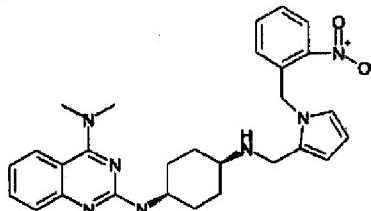
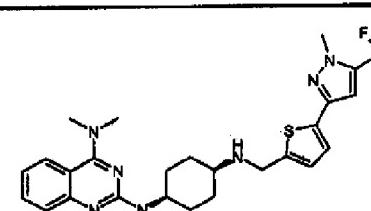
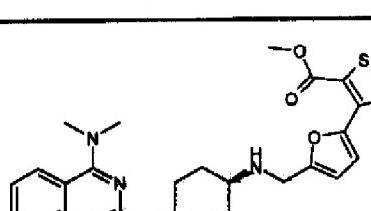
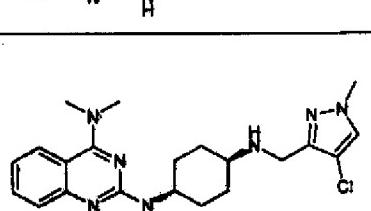
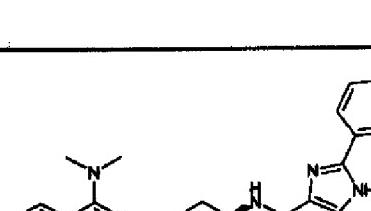
【表303】

(表のつづき)

1934		429 (M + H)
1935		432 (M + H)
1936		418 (M + H)
1937		588 (M + H)
1938		468 (M + H)
1939		443 (M + H)

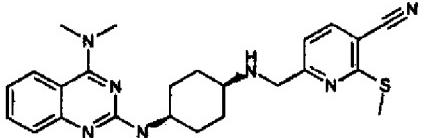
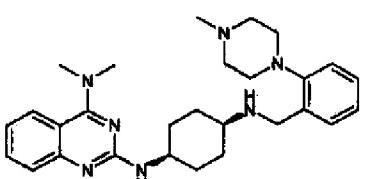
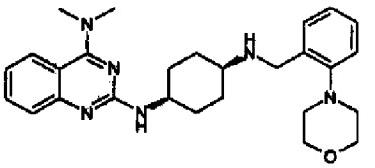
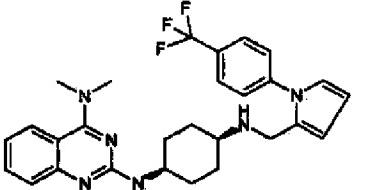
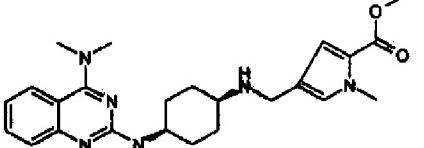
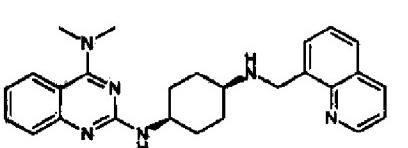
【表304】

(表のつづき)

1940		434 ($M + H$)
1941		500 ($M + H$)
1942		530 ($M + H$)
1943		506 ($M + H$)
1944		414 ($M + H$)
1945		442 ($M + H$)

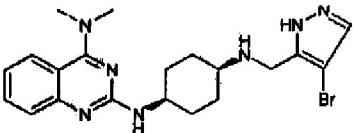
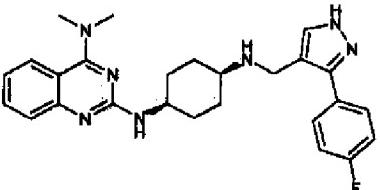
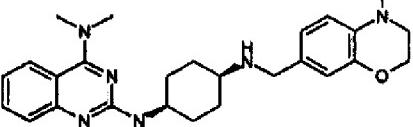
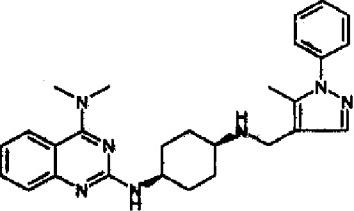
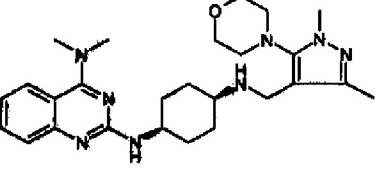
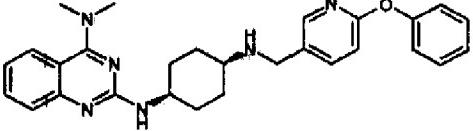
【表305】

(表のつづき)

1946		448 (M + H)
1947		474 (M + H)
1948		461 (M + H)
1949		509 (M + H)
1950		437 (M + H)
1951		427 (M + H)

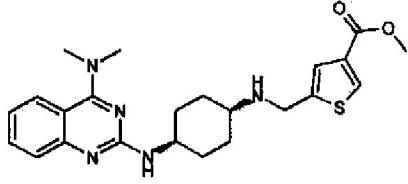
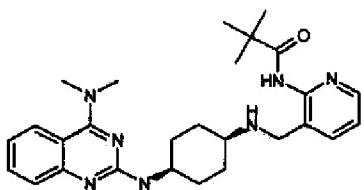
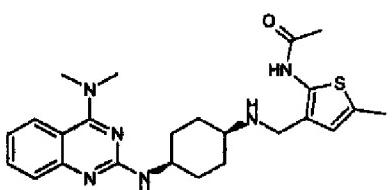
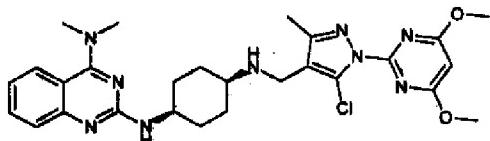
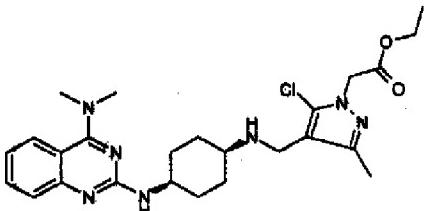
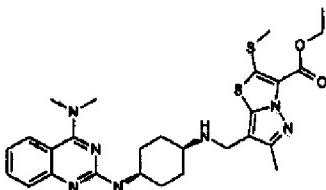
【表306】

(表のつづき)

1952		444 (M + H)
1953		460 (M + H)
1954		447 (M + H)
1955		456 (M + H)
1956		479 (M + H)
1957		469 (M + H)

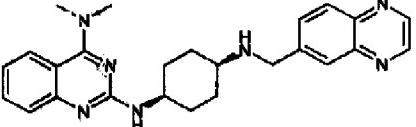
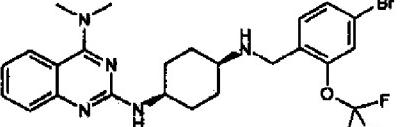
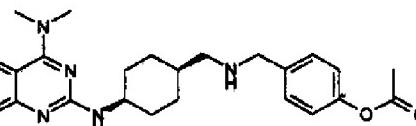
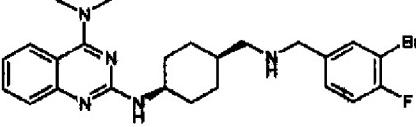
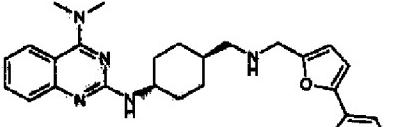
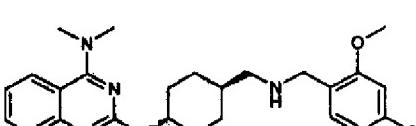
【表307】

(表のつづき)

1958		440 (M + H)
1959		476 (M + H)
1960		453 (M + H)
1961		552 (M + H)
1962		500 (M + H)
1963		554 (M + H)

【表308】

(表のつづき)

1964		428 (M + H)
1965		538 (M + H)
1966		448 (M + H)
1967		486 (M + H)
1968		534 (M + H)
1969		528 (M + H)

【表309】

(表のつづき)

1970		484 (M + H)
1971		514 (M + H)
1972		496 (M + H)
1973		592 (M + H)
1974		516 (M + H)
1975		504 (M + H)

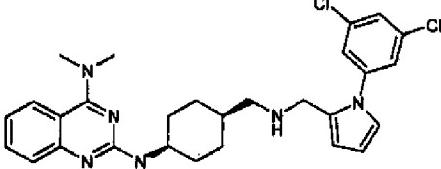
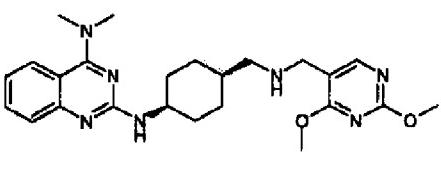
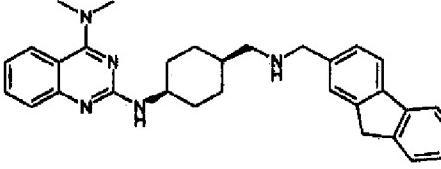
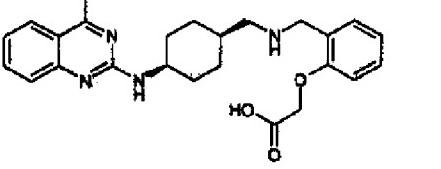
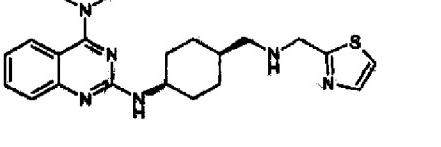
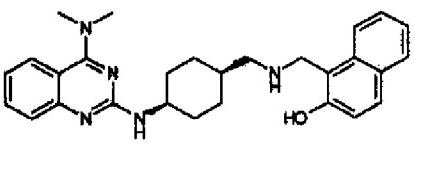
【表310】

(表のつづき)

1976		440 (M + H)
1977		697 (M + H)
1978		551 (M + H)
1979		602 (M + H)
1980		474 (M + H)
1981		491 (M + H)

【表311】

(表のつづき)

1982		523 (M + H)
1983		452 (M + H)
1984		478 (M + H)
1985		464 (M + H)
1986		397 (M + H)
1987		454 (M - H)

【表312】

(表のつづき)

1988		490 (M + H)
1989		410 (M + H)
1990		448 (M + H)
1991		430 (M + H)
1992		484 (M + H)
1993		424 (M + H)

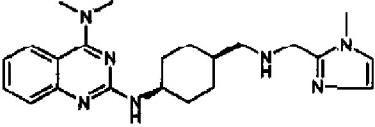
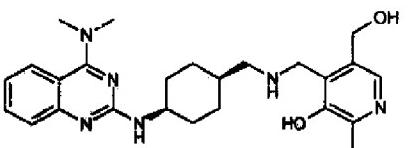
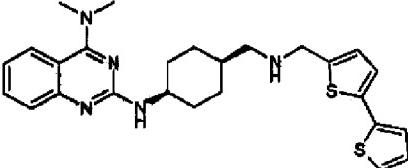
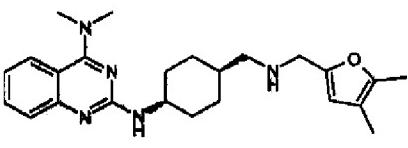
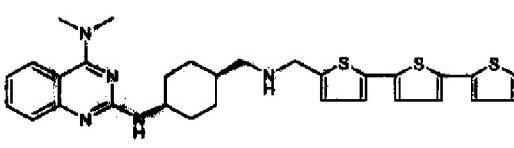
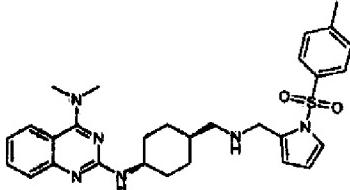
【表313】

(表のつづき)

1994		456 (M + H)
1995		408 (M + H)
1996		475 (M + H)
1997		490 (M + H)
1998		524 (M + H)
1999		558 (M + H)

【表314】

(表のつづき)

2000		394 (M + H)
2001		451 (M + H)
2002		478 (M + H)
2003		408 (M + H)
2004		560 (M + H)
2005		533 (M + H)

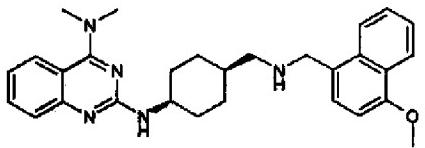
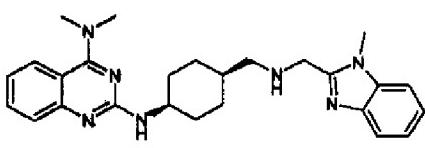
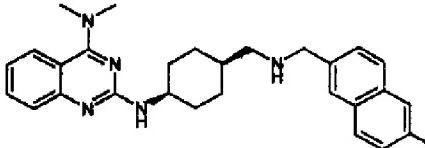
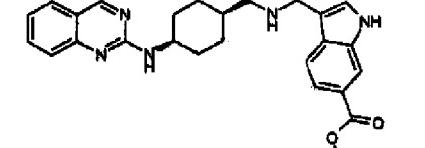
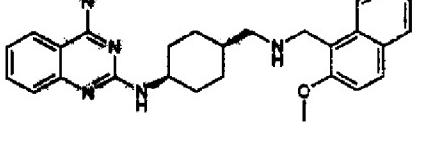
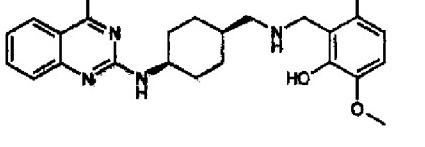
【表315】

(表のつづき)

2006		556 (M + H)
2007		638 (M + H)
2008		380 (M + H)
2009		474 (M + H)
2010		483 (M + H)
2011		464 (M + H)

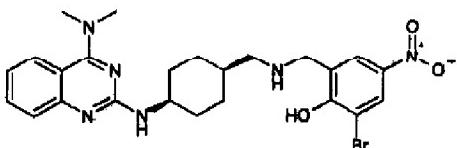
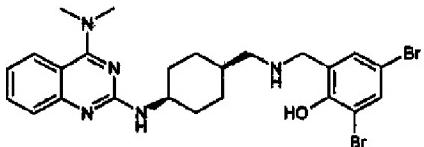
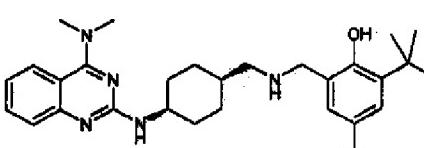
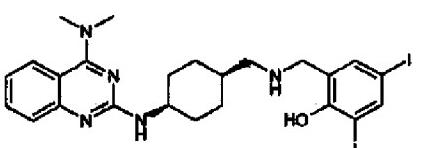
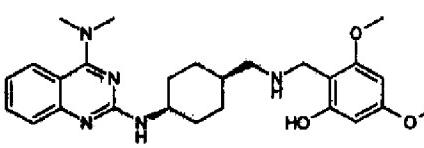
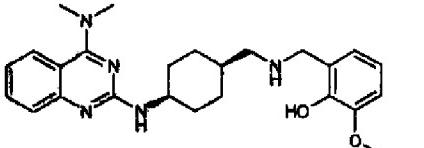
【表316】

(表のつづき)

2012		470 (M + H)
2013		444 (M + H)
2014		470 (M + H)
2015		487 (M + H)
2016		470 (M + H)
2017		514 (M + H)

【表317】

(表のつづき)

2018		527 (M - H)
2019		562 (M + H)
2020		518 (M + H)
2021		658 (M + H)
2022		466 (M + H)
2023		450 (M + H)

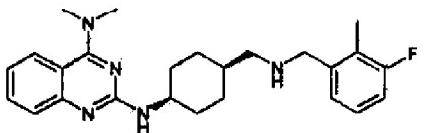
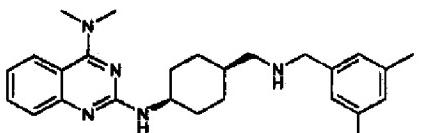
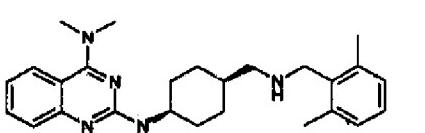
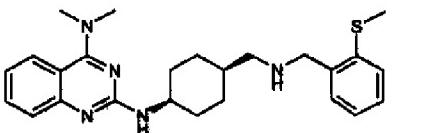
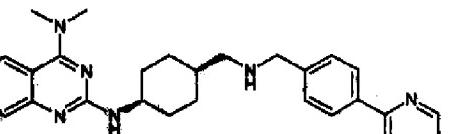
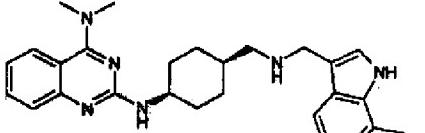
【表318】

(表のつづき)

2024		424 (M + H)
2025		436 (M + H)
2026		420 (M + H)
2027		420 (M + H)
2028		456 (M + H)
2029		451 (M + H)

【表319】

(表のつづき)

2030		422 (M + H)
2031		418 (M + H)
2032		418 (M + H)
2033		436 (M + H)
2034		467 (M + H)
2035		443 (M + H)

【表320】

(表のつづき)

2036		443 (M + H)
2037		429 (M + H)
2038		418 (M + H)
2039		485 (M + H)
2040		447 (M + H)
2041		583 (M + H)

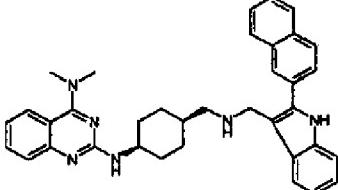
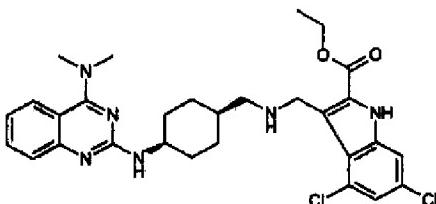
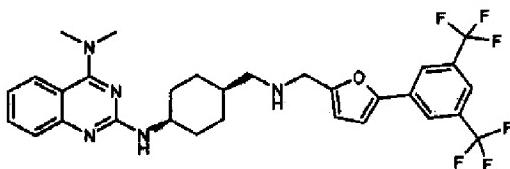
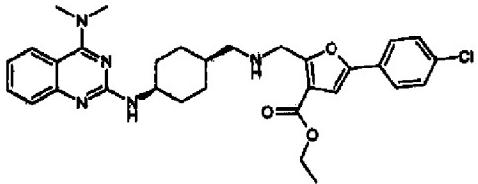
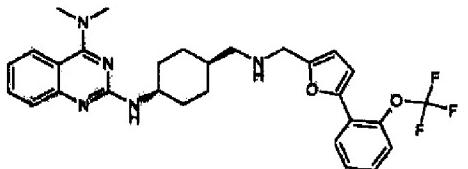
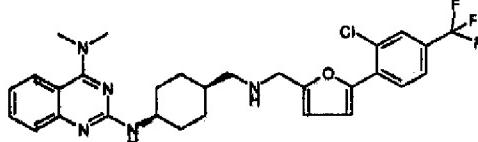
【表321】

(表のつづき)

2042		536 (M + H)
2043		429 (M + H)
2044		422 (M + H)
2045		507 (M + H)
2046		524 (M + H)
2047		539 (M + H)

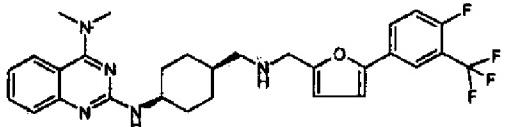
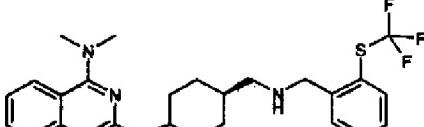
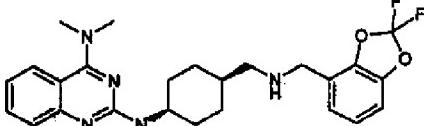
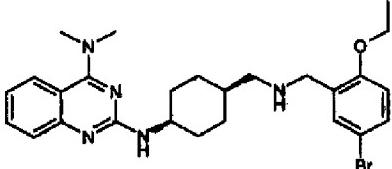
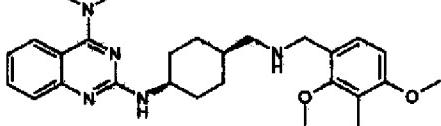
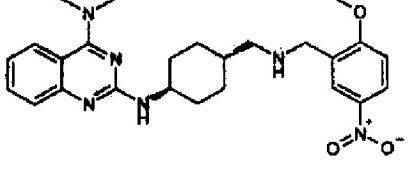
【表322】

(表のつづき)

2048		555 ($M + H$)
2049		569 ($M + H$)
2050		592 ($M + H$)
2051		562 ($M + H$)
2052		540 ($M + H$)
2053		558 ($M + H$)

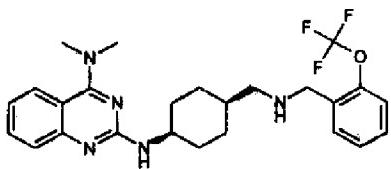
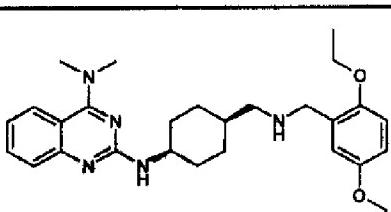
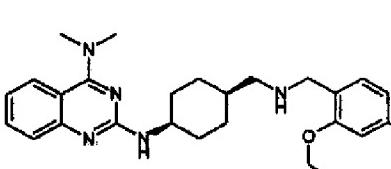
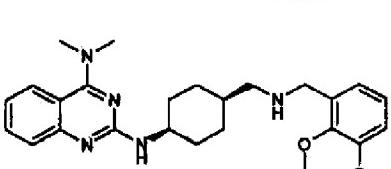
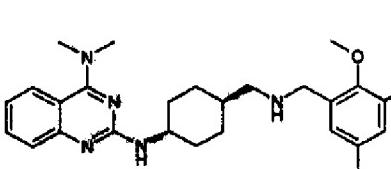
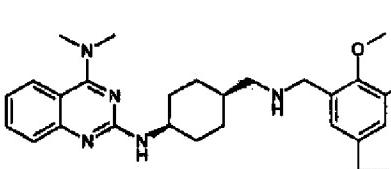
【表323】

(表のつづき)

2054		542 ($M + H$)
2055		490 ($M + H$)
2056		470 ($M + H$)
2057		512 ($M + H$)
2058		464 ($M + H$)
2059		465 ($M + H$)

【表324】

(表のつづき)

2060		474 (M + H)
2061		478 (M + H)
2062		478 (M + H)
2063		464 (M + H)
2064		576 (M + H)
2065		532 (M + H)

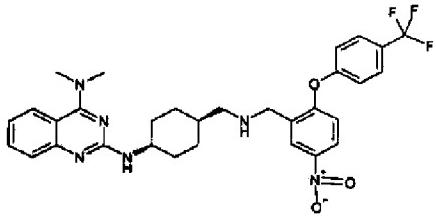
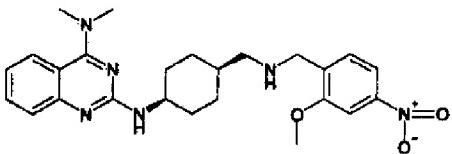
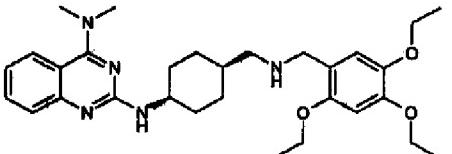
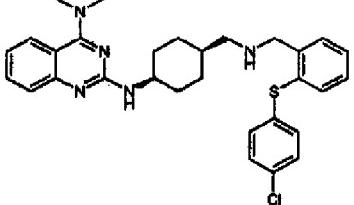
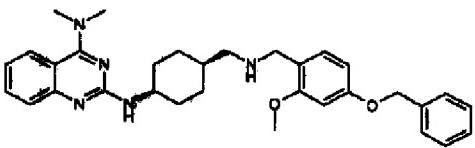
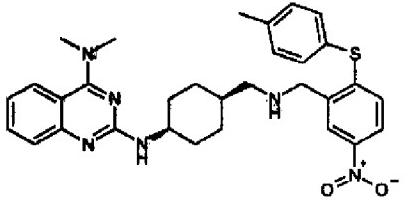
【表325】

(表のつづき)

2066		526 ($M + H$)
2067		456 ($M + H$)
2068		556 ($M + H$)
2069		438 ($M + H$)
2070		544 ($M + H$)
2071		595 ($M + H$)

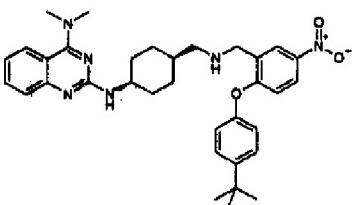
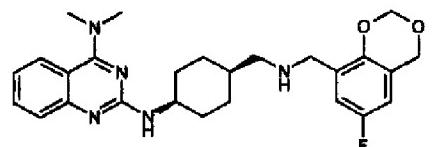
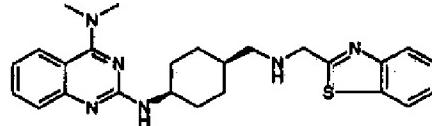
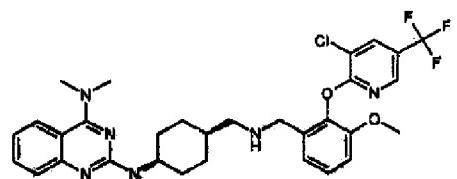
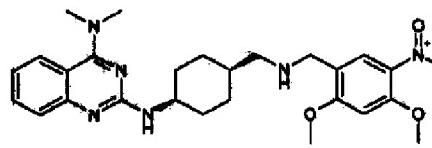
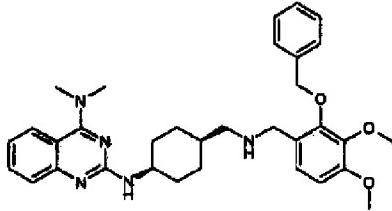
【表326】

(表のつづき)

2072		595 (M + H)
2073		465 (M + H)
2074		522 (M + H)
2075		532 (M + H)
2076		526 (M + H)
2077		557 (M + H)

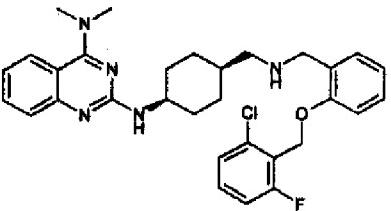
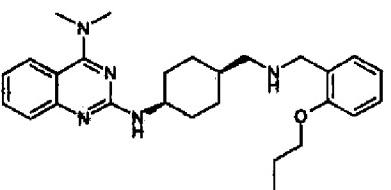
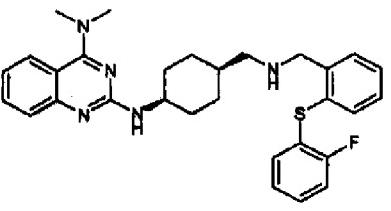
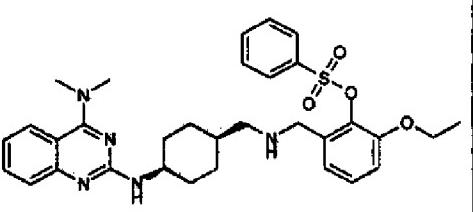
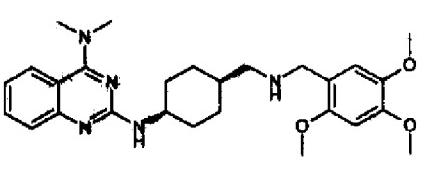
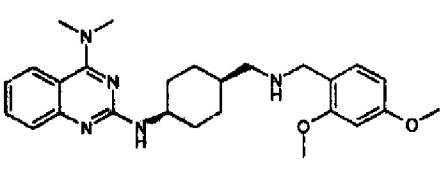
【表327】

(表のつづき)

2078		583 (M + H)
2079		466 (M + H)
2080		447 (M + H)
2081		615 (M + H)
2082		495 (M + H)
2083		556 (M + H)

【表328】

(表のつづき)

2084		548 (M + H)
2085		448 (M + H)
2086		516 (M + H)
2087		590 (M + H)
2088		480 (M + H)
2089		450 (M + H)

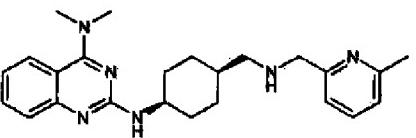
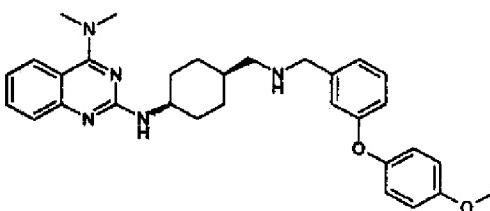
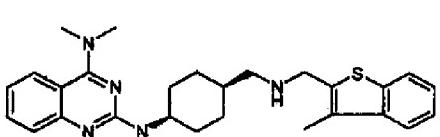
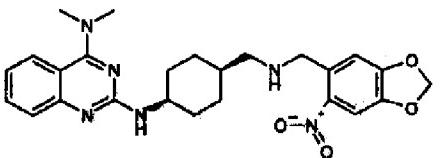
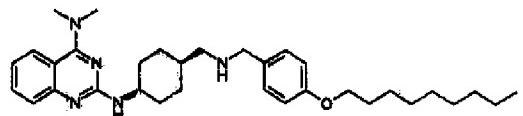
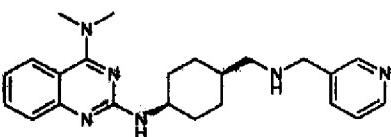
【表329】

(表のつづき)

2090		450 (M + H)
2091		480 (M + H)
2092		446 (M + H)
2093		450 (M + H)
2094		443 (M + H)
2095		394 (M + H)

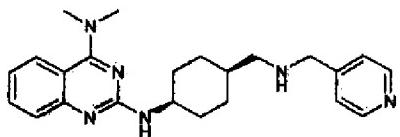
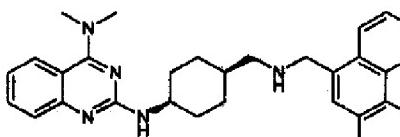
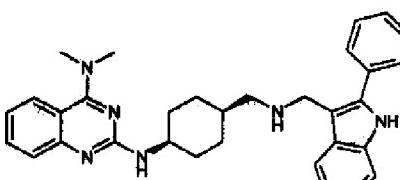
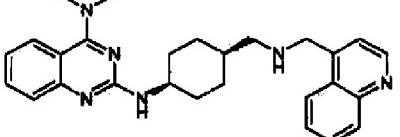
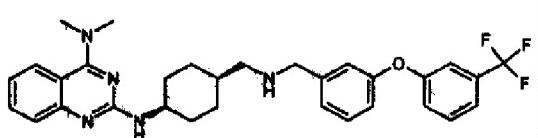
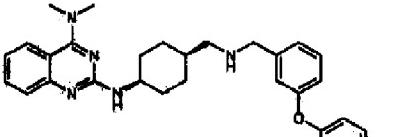
【表330】

(表のつづき)

2096		405 (M + H)
2097		512 (M + H)
2098		460 (M + H)
2099		479 (M + H)
2100		532 (M + H)
2101		391 (M + H)

【表331】

(表のつづき)

2102		391 (M + H)
2103		490 (M + H)
2104		505 (M + H)
2105		441 (M + H)
2106		550 (M + H)
2107		538 (M + H)

【表332】

(表のつづき)

2108		462 (M + H)
2109		492 (M + H)
2110		524 (M + H)
2111		436 (M + H)
2112		478 (M + H)
2113		500 (M + H)

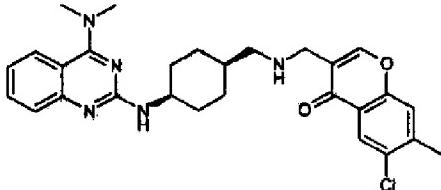
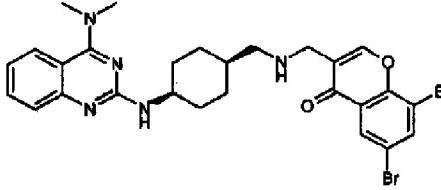
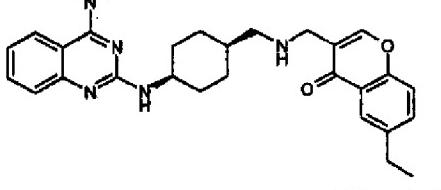
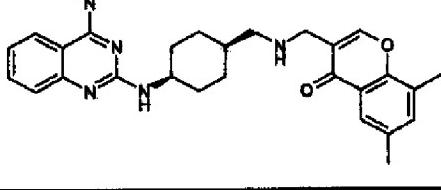
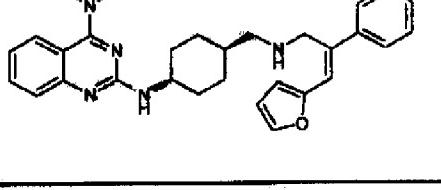
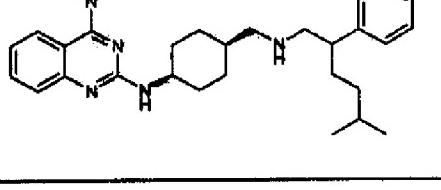
【表333】

(表のつづき)

2114		476 (M + H)
2115		414 (M + H)
2116		492 (M + H)
2117		432 (M + H)
2118		472 (M + H)
2119		536 (M + H)

【表334】

(表のつづき)

2120		506 (M + H)
2121		614 (M + H)
2122		486 (M + H)
2123		486 (M + H)
2124		482 (M + H)
2125		474 (M + H)

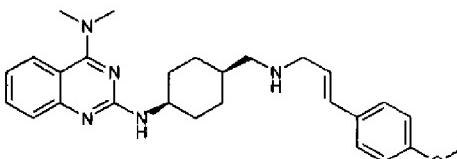
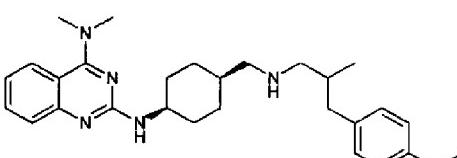
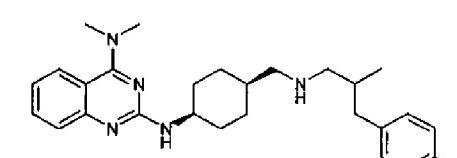
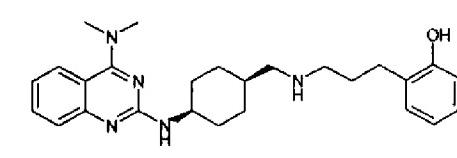
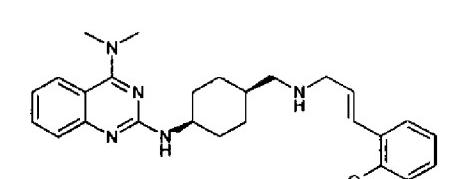
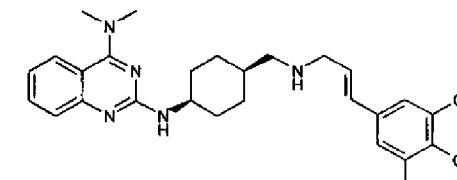
【表335】

(表のつづき)

2126		486 (M + H)
2127		420 (M + H)
2128		494 (M + H)
2129		418 (M + H)
2130		486 (M + H)
2131		500 (M + H)

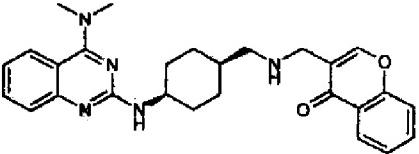
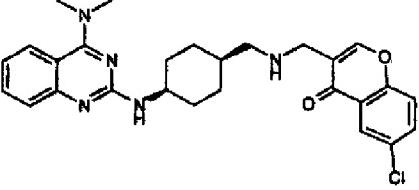
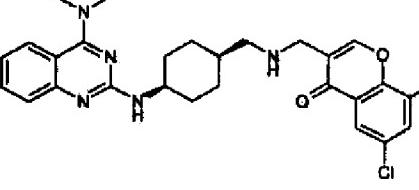
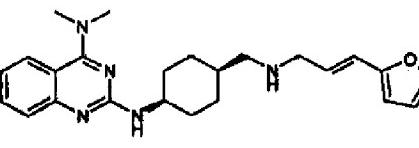
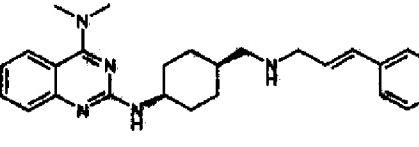
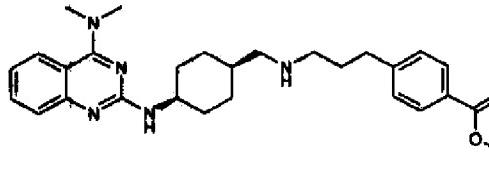
【表336】

(表のつづき)

2132		446 (M + H)
2133		474 (M + H)
2134		488 (M + H)
2135		434 (M + H)
2136		446 (M + H)
2137		492 (M + H)

【表337】

(表のつづき)

2138		458 (M + H)
2139		492 (M + H)
2140		526 (M + H)
2141		406 (M + H)
2142		417 (M + H)
2143		490 (M + H)

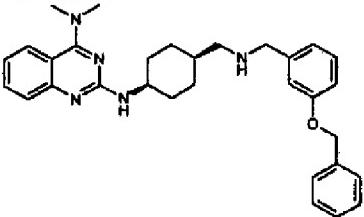
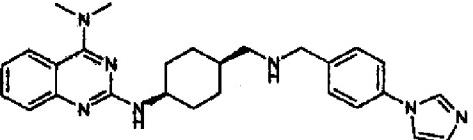
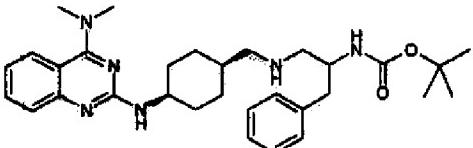
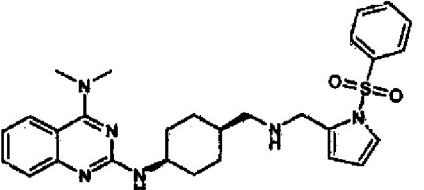
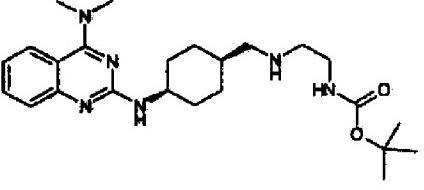
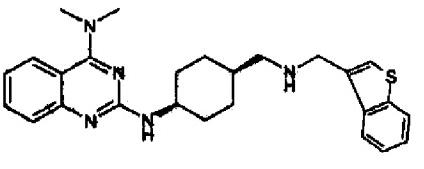
【表338】

(表のつづき)

2144		461 (M + H)
2145		460 (M + H)
2146		396 (M + H)
2147		356 (M + H)
2148		394 (M + H)
2149		384 (M + H)

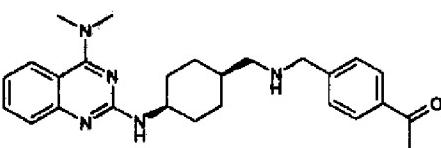
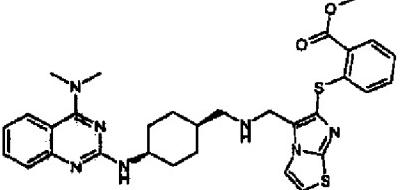
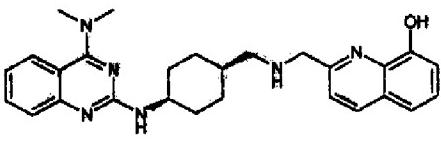
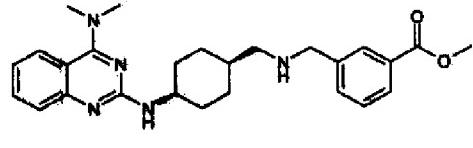
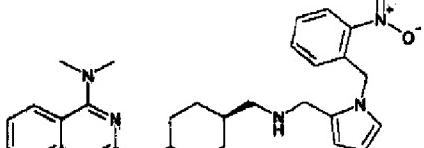
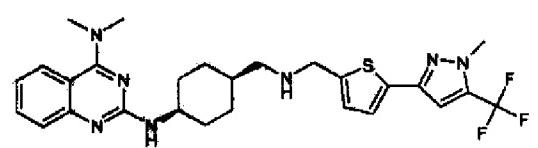
【表339】

(表のつづき)

2150		496 (M + H)
2151		456 (M + H)
2152		533 (M + H)
2153		519 (M + H)
2154		443 (M + H)
2155		446 (M + H)

【表340】

(表のつづき)

2156		432 (M + H)
2157		602 (M + H)
2158		457 (M + H)
2159		448 (M + H)
2160		514 (M + H)
2161		544 (M + H)

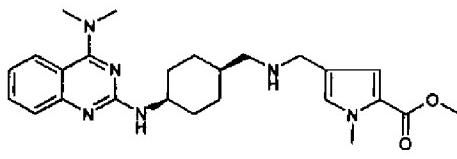
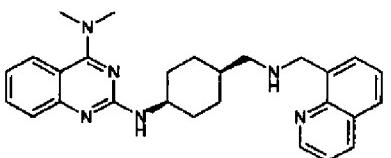
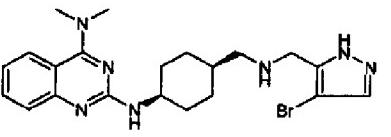
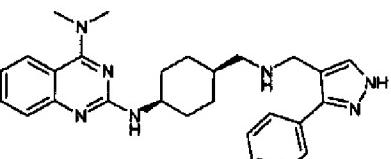
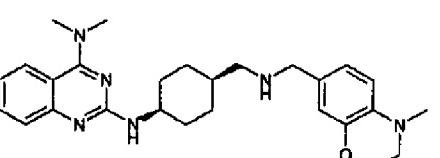
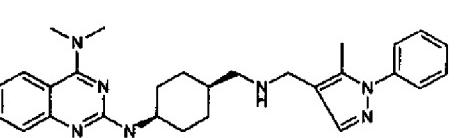
【表341】

(表のつづき)

2162		520 (M + H)
2163		428 (M + H)
2164		462 (M + H)
2165		488 (M + H)
2166		475 (M + H)
2167		523 (M + H)

【表342】

(表のつづき)

2168		451 (M + H)
2169		441 (M + H)
2170		458 (M + H)
2171		474 (M + H)
2172		461 (M + H)
2173		470 (M + H)

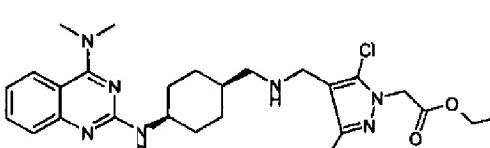
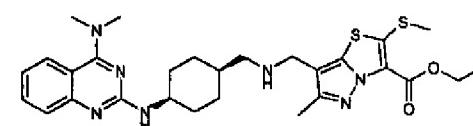
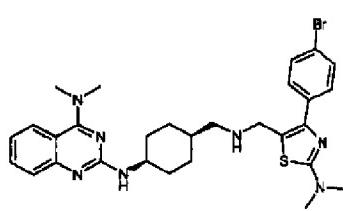
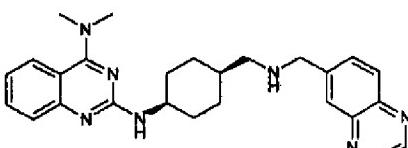
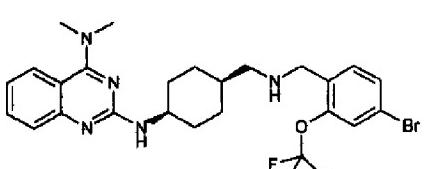
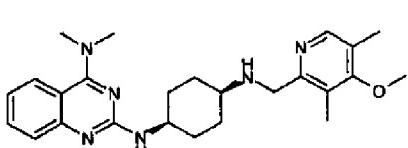
【表343】

(表のつづき)

2174		493 (M + H)
2175		483 (M + H)
2176		454 (M + H)
2177		490 (M + H)
2178		467 (M + H)
2179		566 (M + H)

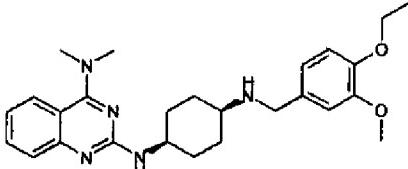
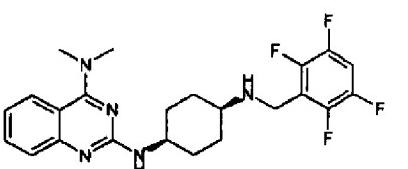
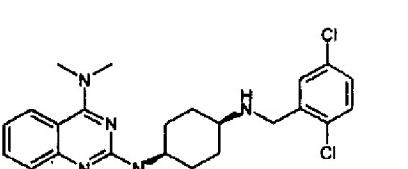
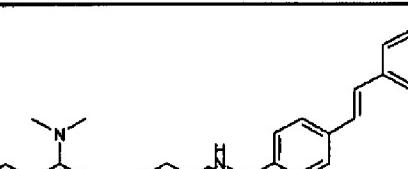
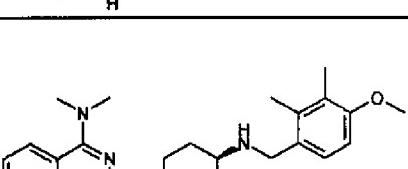
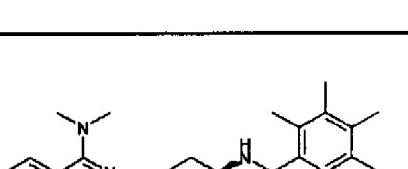
【表344】

(表のつづき)

2180		514 ($M + H$)
2181		568 ($M + H$)
2182		594 ($M + H$)
2183		442 ($M + H$)
2184		552 ($M + H$)
2185		435 ($M + H$)

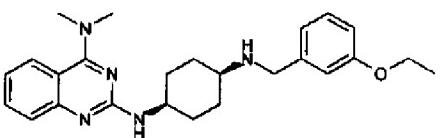
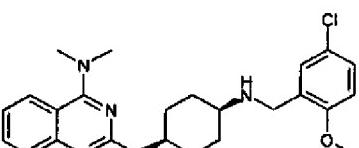
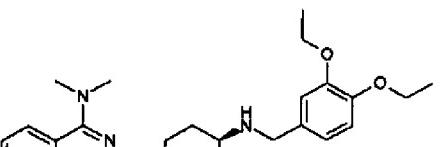
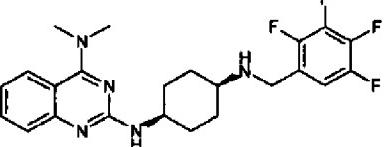
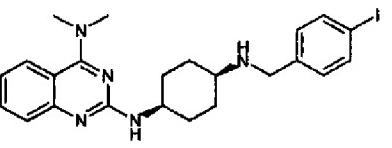
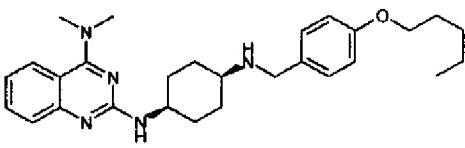
【表345】

(表のつづき)

2186		450 ($M + H$)
2187		448 ($M + H$)
2188		444 ($M + H$)
2189		478 ($M + H$)
2190		434 ($M + H$)
2191		446 ($M + H$)

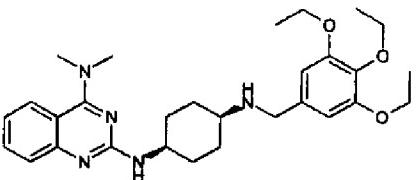
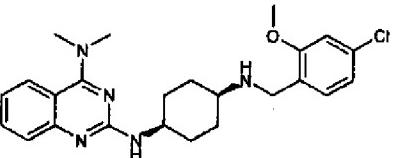
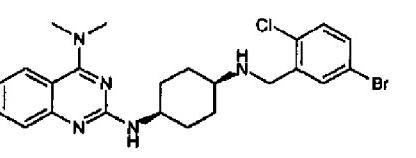
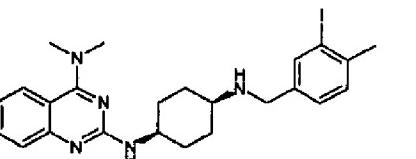
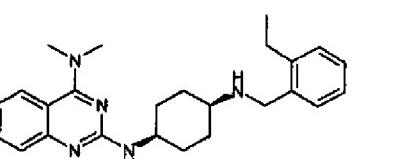
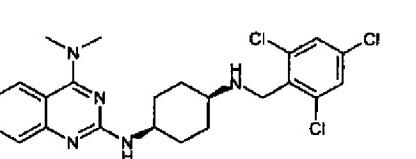
【表346】

(表のつづき)

2192		420 ($M + H$)
2193		440 ($M + H$)
2194		464 ($M + H$)
2195		448 ($M + H$)
2196		502 ($M + H$)
2197		462 ($M + H$)

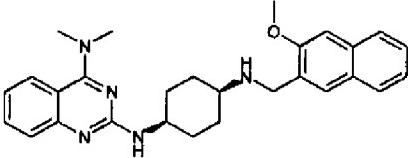
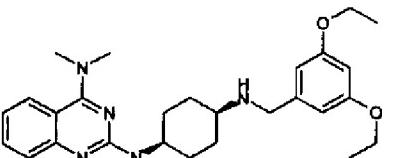
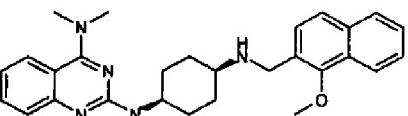
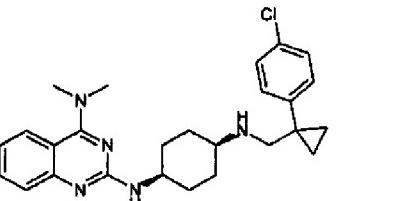
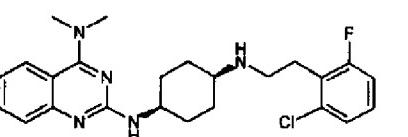
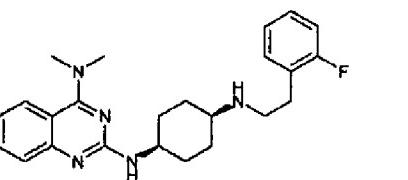
【表347】

(表のつづき)

2198		508 (M + H)
2199		440 (M + H)
2200		488 (M + H)
2201		516 (M + H)
2202		404 (M + H)
2203		478 (M + H)

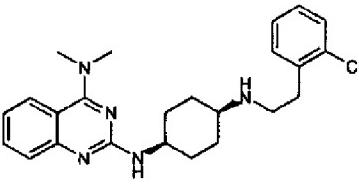
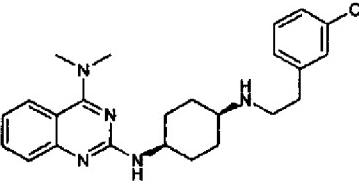
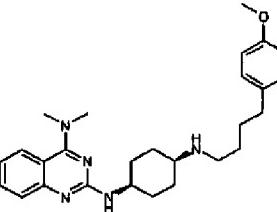
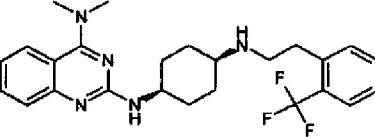
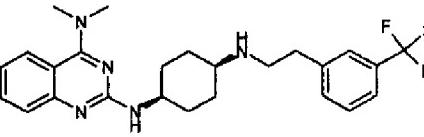
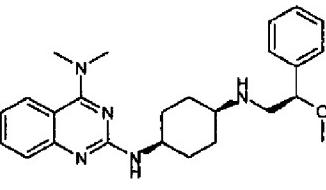
【表348】

(表のつづき)

2204		456 (M + H)
2205		464 (M + H)
2206		456 (M + H)
2207		450 (M + H)
2208		442 (M + H)
2209		408 (M + H)

【表349】

(表のつづき)

2210		424 (M + H)
2211		424 (M + H)
2212		448 (M + H)
2213		458 (M + H)
2214		458 (M + H)
2215		420 (M + H)

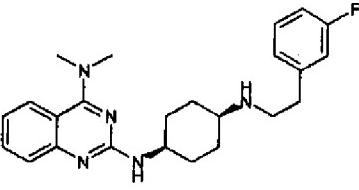
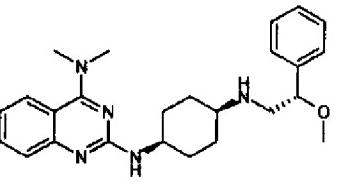
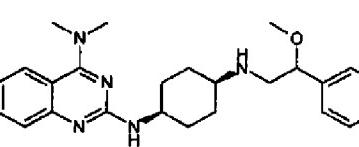
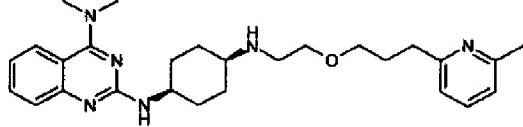
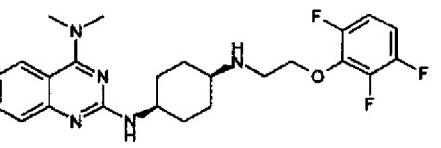
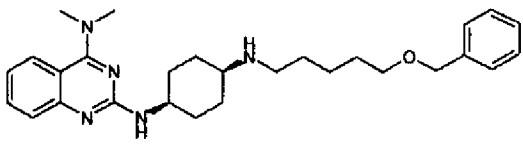
【表350】

(表のつづき)

2216		419 (M + H)
2217		440 (M + H)
2218		446 (M + H)
2219		434 (M + H)
2220		446 (M + H)
2221		404 (M + H)

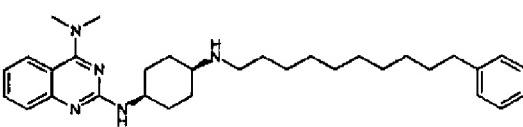
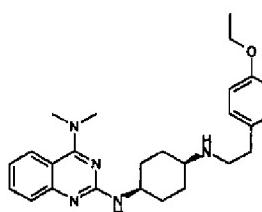
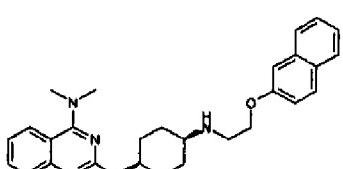
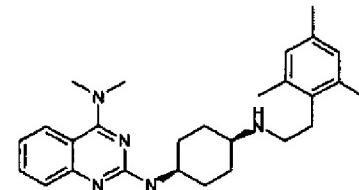
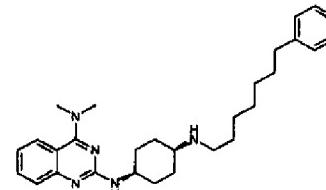
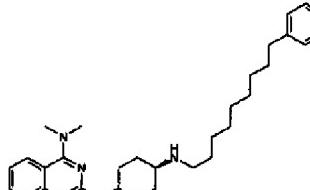
【表351】

(表のつづき)

2222		408 (M + H)
2223		420 (M + H)
2224		420 (M + H)
2225		463 (M + H)
2226		460 (M + H)
2227		462 (M + H)

【表352】

(表のつづき)

2228		502 (M + H)
2229		434 (M + H)
2230		456 (M + H)
2231		432 (M + H)
2232		460 (M + H)
2233		488 (M + H)

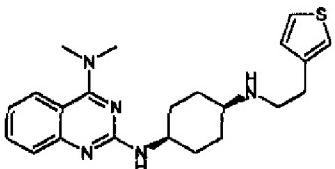
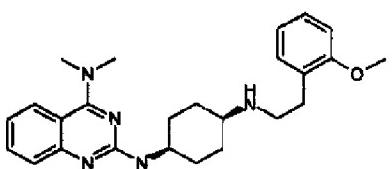
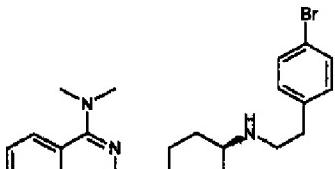
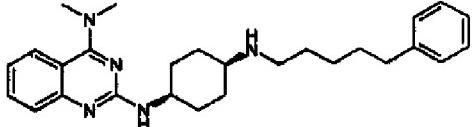
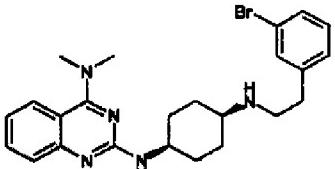
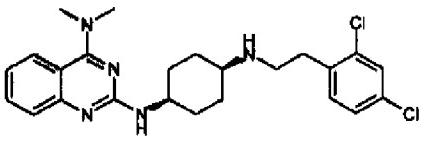
【表353】

(表のつづき)

2234		474 (M + H)
2235		446 (M + H)
2236		484 (M + H)
2237		420 (M + H)
2238		568 (M + H)
2239		428 (M + H)

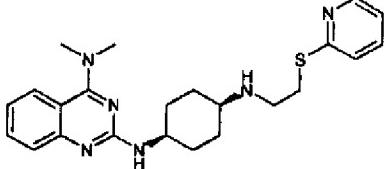
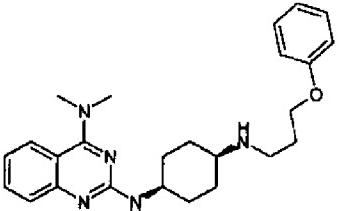
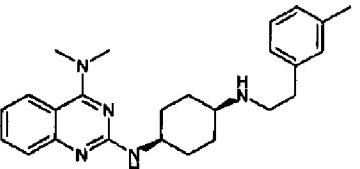
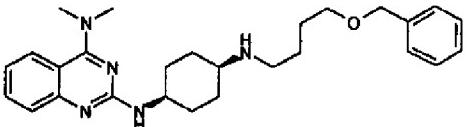
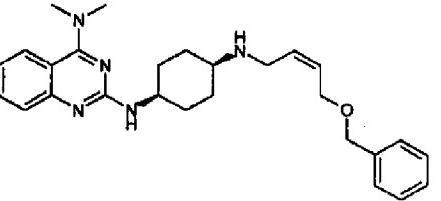
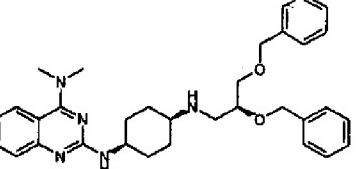
【表354】

(表のつづき)

2240		396 (M + H)
2241		420 (M + H)
2242		468 (M + H)
2243		432 (M + H)
2244		468 (M + H)
2245		458 (M + H)

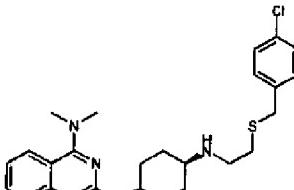
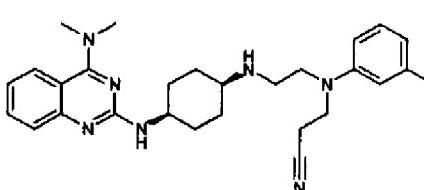
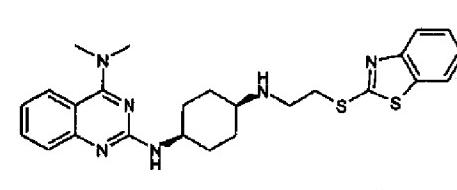
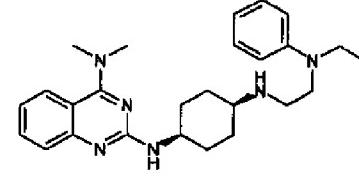
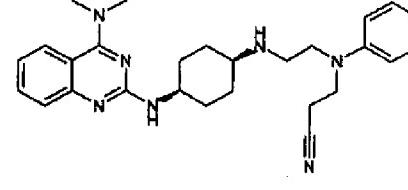
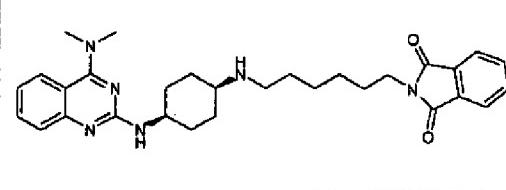
【表355】

(表のつづき)

2246		423 (M + H)
2247		420 (M + H)
2248		404 (M + H)
2249		448 (M + H)
2250		446 (M + H)
2251		540 (M + H)

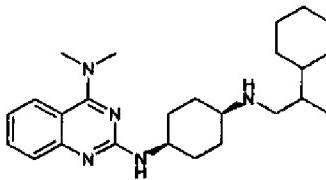
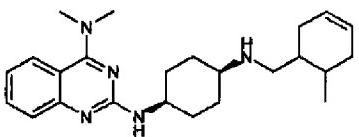
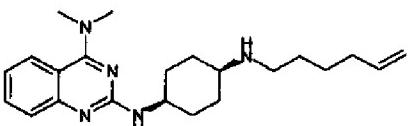
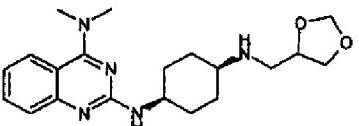
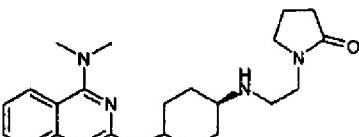
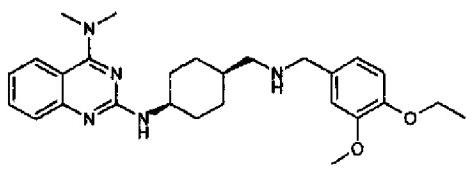
【表356】

(表のつづき)

2252		470 (M + H)
2253		472 (M + H)
2254		479 (M + H)
2255		433 (M + H)
2256		458 (M + H)
2257		515 (M + H)

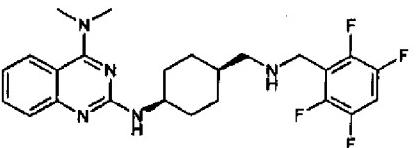
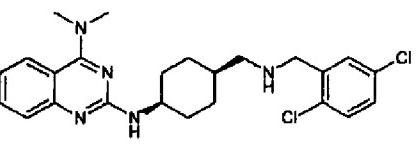
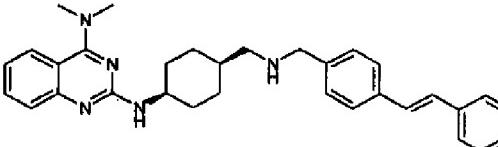
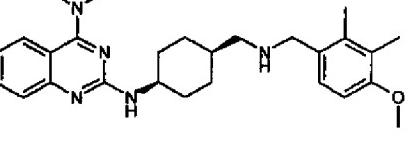
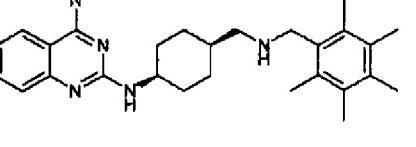
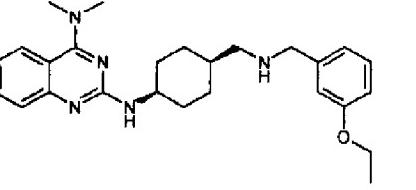
【表357】

(表のつづき)

2258		410 (M + H)
2259		394 (M + H)
2260		368 (M + H)
2261		372 (M + H)
2262		397 (M + H)
2263		464 (M + H)

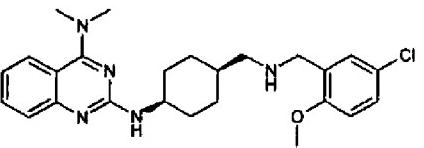
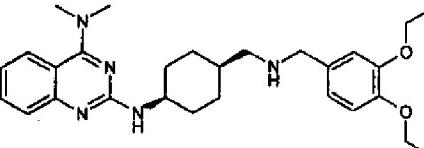
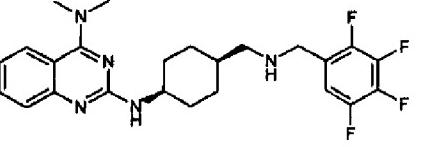
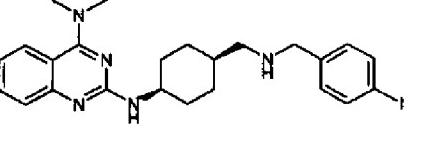
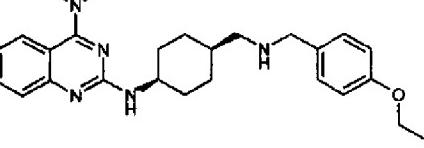
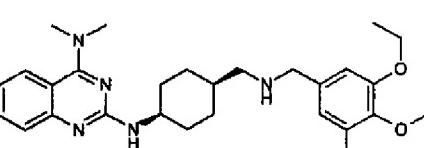
【表358】

(表のつづき)

2264		462 (M + H)
2265		458 (M + H)
2266		492 (M + H)
2267		448 (M + H)
2268		460 (M + H)
2269		434 (M + H)

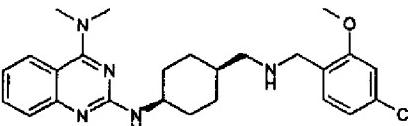
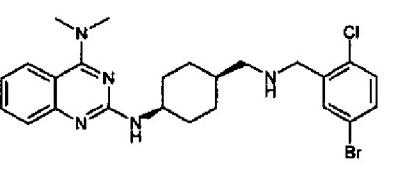
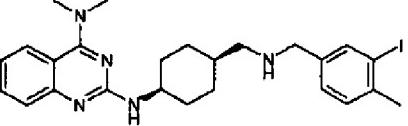
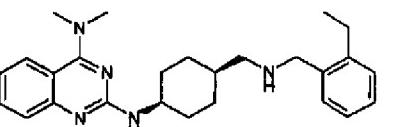
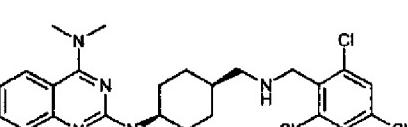
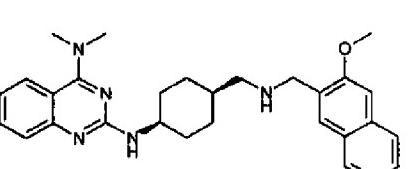
【表359】

(表のつづき)

2270		454 (M + H)
2271		478 (M + H)
2272		462 (M + H)
2273		516 (M + H)
2274		476 (M + H)
2275		522 (M + H)

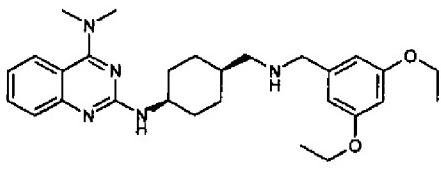
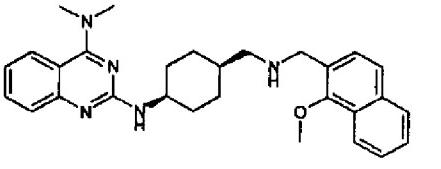
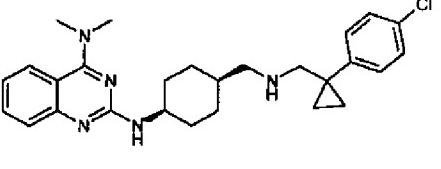
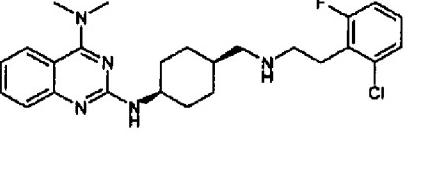
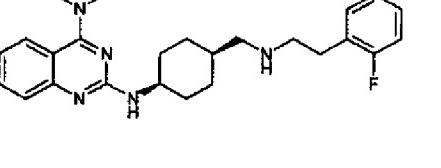
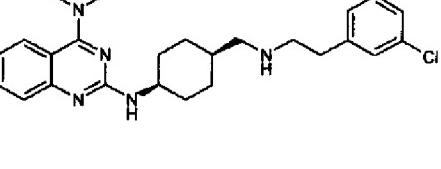
【表360】

(表のつづき)

2276		454 (M + H)
2277		502 (M + H)
2278		530 (M + H)
2279		418 (M + H)
2280		492 (M + H)
2281		470 (M + H)

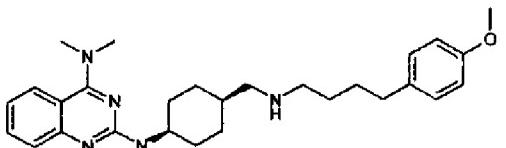
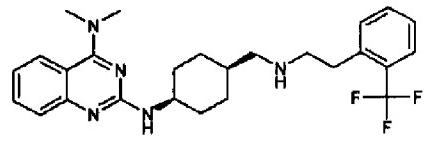
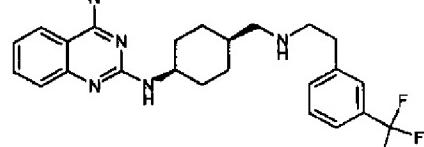
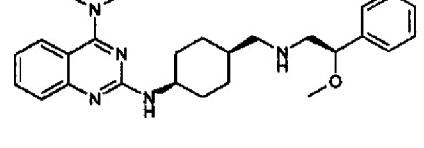
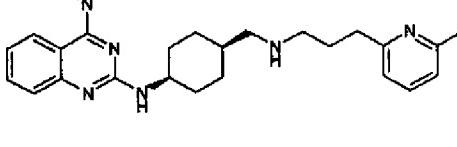
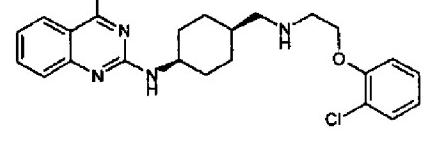
【表361】

(表のつづき)

2282		478 (M + H)
2283		470 (M + H)
2284		464 (M + H)
2285		456 (M + H)
2286		422 (M + H)
2287		438 (M + H)

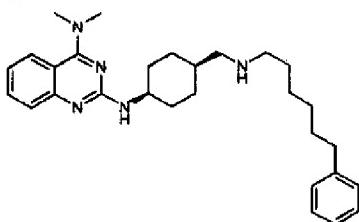
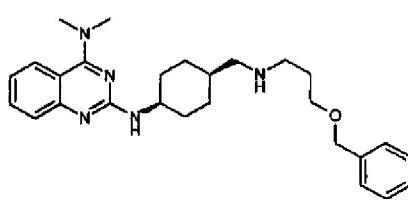
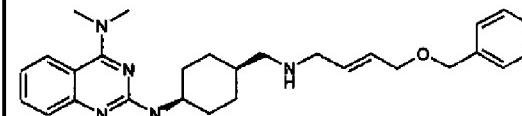
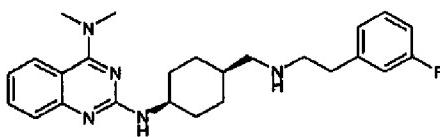
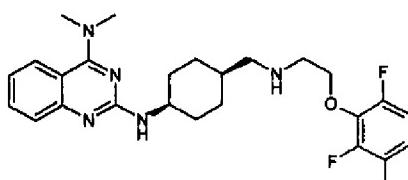
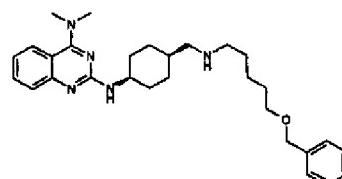
【表362】

(表のつづき)

2288		462 (M + H)
2289		472 (M + H)
2290		472 (M + H)
2291		434 (M + H)
2292		433 (M + H)
2293		454 (M + H)

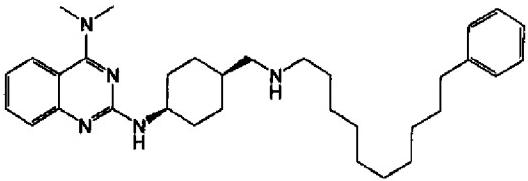
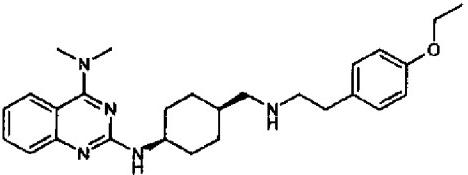
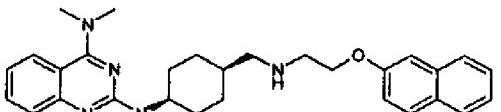
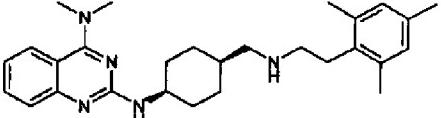
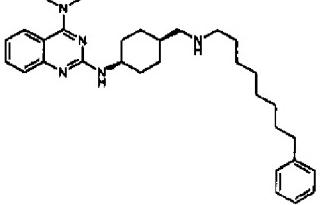
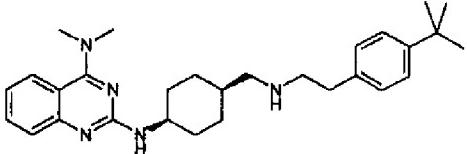
【表363】

(表のつづき)

2294		460 (M + H)
2295		448 (M + H)
2296		460 (M + H)
2297		422 (M + H)
2298		474 (M + H)
2299		476 (M + H)

【表364】

(表のつづき)

2300		516 ($M + H$)
2301		448 ($M + H$)
2302		470 ($M + H$)
2303		446 ($M + H$)
2304		488 ($M + H$)
2305		460 ($M + H$)

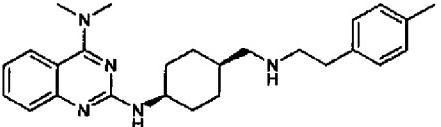
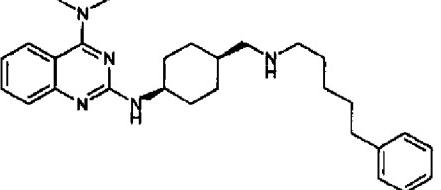
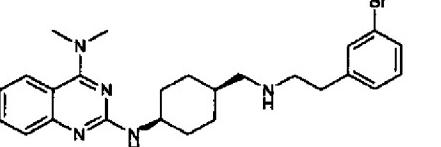
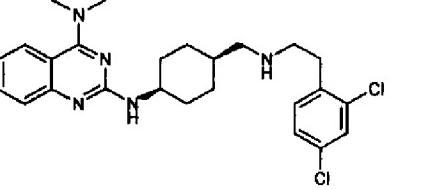
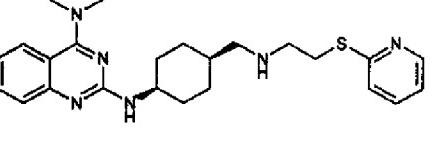
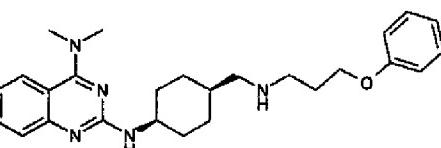
【表365】

(表のつづき)

2306		434 (M + H)
2307		582 (M + H)
2308		442 (M + H)
2309		419 (M + H)
2310		434 (M + H)
2311		482 (M + H)

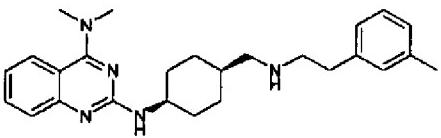
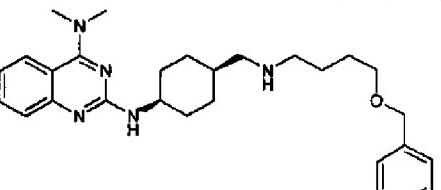
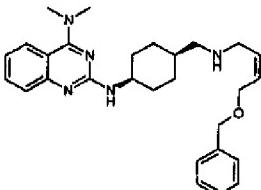
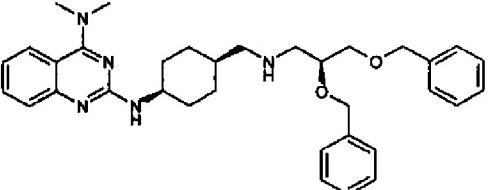
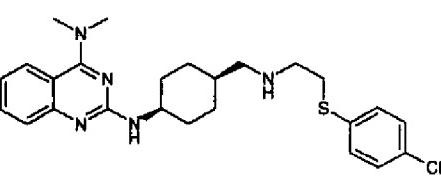
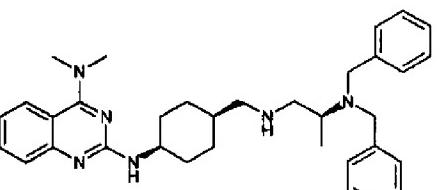
【表366】

(表のつづき)

2312		418 (M + H)
2313		446 (M + H)
2314		482 (M + H)
2315		472 (M + H)
2316		437 (M + H)
2317		434 (M + H)

【表367】

(表のつづき)

2318		418 (M + H)
2319		462 (M + H)
2320		460 (M + H)
2321		554 (M + H)
2322		470 (M + H)
2323		537 (M + H)

【表368】

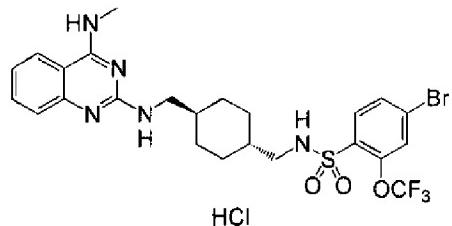
(表のつづき)

2324		529 ($M + H$)
2325		424 ($M + H$)
2326		408 ($M + H$)
2327		382 ($M + H$)
2328		386 ($M + H$)

〔0565〕

实施例2329

【化269】



トランス-4-ブロモ-N-[4-[4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド塩酸塩

【0566】

ステップA：トランス-4-[（4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ）-メチル]-シクロヘキサンカルボン酸の合成

トランス-4-アミノメチル-シクロヘキサンカルボン酸（3.14 g、20 mmol）の、THF（20 mL）および1 Mの水酸化ナトリウム水溶液（42 mL）中の溶液に、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル（6.9 g、20.4 mmol）のTHF（20 mL）溶液を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。生じた混合物を濃縮し、1 MのHCl水溶液（45 mL）を加えた。生じた沈殿物を沪過し、水およびヘキサンで洗浄すると、トランス-4-[（4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ）-メチル]-シクロヘキサンカルボン酸（7.18 g、78%）が白色の粉末として得られた。

ESI MS m/e 460/462 M + H⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (brs, 1 H), 7.99 (brs, 1 H), 7.84-7.80 (m, 3 H), 2.72 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.31 (m, 1 H), 1.23 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H).

【0567】

ステップB：トランス-4-[（4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ）-メチル]-シクロヘキサンカルボン酸アミドの合成

トランス-4-[（4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ）-メチル]-シクロヘキサンカルボン酸（7.14 g、15.5 mmol）およびトリエチルアミン（2.35 mL、16.9 mmol）のTHF（25 mL）溶液を、0°Cに冷却した。この混合物に、THF（5 mL）中のクロロギ酸エチル（1.62 mL、1.7 mmol）を10分間かけて加えた。0°Cで15分間攪拌した後に、アンモニア水溶液（27 mL）を滴加し、この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を減圧下に濃縮し、濃縮物を水で処理すると、固体が得られた。この固体を沪過し、水およびヘキサンで洗浄すると、トランス-4-[（4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ）-メチル]-シクロヘキサンカルボン酸アミドが白色の固体（4.2 g、59%）として得られた。

ESI MS m/e 459/461 M + H⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (brs, 1 H), 7.84-7.80 (m, 3 H), 7.13 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 2.72 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 4 H), 1.29 (m, 1 H), 1.23 (m, 2 H), 0.83 (m, 2 H).

【0568】

ステップC：トランス-N-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

トランス-4-[（4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ）-メチル]-シクロヘキサンカルボン酸アミド（4.2 g、9.2 mmol）のTHF（40 mL）溶液に、1 MのBH₃のTHF溶液（32 mL、32 mmol）を40分かけて加えた。この混合物を2時間還流させた。0°Cに冷却した後に、この混合物を水（7 mL）で停止させた。生じた混合物に、EtOAc（28 mL）およびMeOH（28 mL）中の4 MのHClを加え、この混合物を濃縮した。残留物に、MeOH（28 mL）を加え、この混合物を再び濃縮した。生じたHCl塩をEt₂Oから再結晶させ、次いで、1 Mの水酸化ナトリウム水溶液で中和した。水層を、CH₂Cl₂で抽出し（2回）、有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮すると、トランス-N-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドが白色の固体（3.0 g、74%）として得られた。

ESI MS m/e 445/447 M + H⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84-7.79 (m, 3 H), 3.42 (brs, 2 H), 2.72 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.33 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.73 (m, 4 H), 1.27 (m, 1 H), 1.09 (m, 1 H), 0.80 (m, 4 H).

【0569】

ステップD：トランス-4-ブロモ-N-{4-[（4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ）-メチル]-シクロヘキシルメチル}-2-トリフルオロメトキシ-

ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

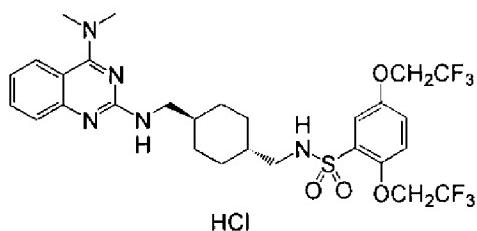
実施例50のステップAで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-メチルアミン(58mg、0.3mmol)およびトランス-N-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド(133mg、0.3mmol)からなる2-プロパノール(0.5mL)中の混合物を還流下に24時間攪拌した。この混合物を冷却し、生じた白色の固体を沪過により集め、2-プロパノールで洗浄すると、トランス-4-ブロモ-N-[4-[(4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩が白色の固体(121mg、67%)として得られた。

ESI MS m/e 602/604 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.61 (brs, 1H), 9.70 (brs, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (brs, 1H), 8.02 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.07 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

【0570】

実施例2330

【化270】



トランス-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-2,5-ビース-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【0571】

ステップA：トランス-4-{[2,5-ビース-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-メチル}-シクロヘキサンカルボン酸の合成

トランス-4-アミノメチル-シクロヘキサンカルボン酸(1.5g、1.0mmol)の、THF(1.0mL)および1Mの水酸化ナトリウム水溶液(2.7mL)中の溶液に、塩化2,5-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンスルホニル(3.8g、1.0,2.5mmol)のTHF(1.0mL)溶液を滴加し、この混合物を室温で2時間攪拌した。生じた混合物を濃縮し、1MのHCl水溶液(22.5mL)を加えた。生じた沈殿物を沪過し、水およびヘキサンで洗浄すると、トランス-4-{[2,5-ビース-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-メチル}-シクロヘキサンカルボン酸が白色の粉末(2.8g、57%)として得られた。

ESI MS m/e 494 M + H⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (m, 3H), 7.23 (brs, 1H), 4.88 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 0.87 (m, 2H).

【0572】

ステップB：トランス-4-{[2,5-ビース-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-メチル}-シクロヘキサンカルボン酸アミドの合成

トランス-4-{[2,5-ビース-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-メチル}-シクロヘキサンカルボン酸(2.78g、5.63m

$\text{m}\circ\text{l}$) およびトリエチルアミン (1. 9 mL, 13. 6 mm \circ l) の THF (25 mL) 溶液を 0°C に冷却した。この混合物に、THF (5 mL) 中のクロロキ酸エチル (0. 586 mL, 6. 2 mm \circ l) を 10 分かけて加えた。0°C で 15 分間攪拌した後に、2.5% アンモニア水溶液 (10 mL) を滴加した。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。生じた混合物を減圧下に濃縮し、濃縮物を水で希釈すると、固体が得られた。この固体を渾過し、水およびヘキサンで洗浄すると、トランス-4-{[2, 5-ビース-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-メチル}-シクロヘキサンカルボン酸アミドが白色の固体 (2. 7 g, 98%) が得られた。

ESI MS m/e 493 M + H $^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (m, 3 H), 7.23 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.88 (m, 4 H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.99 (m, 1 H), 1.75 (m, 4 H), 1.28 (m, 1 H), 1.23 (m, 2 H), 0.83 (m, 2 H).

【0573】

ステップC： トランス-N-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-2, 5-ビース-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホンアミドの合成

トランス-4-{[2, 5-ビース-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-メチル}-シクロヘキサンカルボン酸アミド (2. 7 g, 5. 5 mm \circ l) の THF (20 mL) 溶液に、1 M の BH₃ の THF 溶液 (20 mL, 20 mm \circ l) を 40 分かけて加えた。この混合物を還流下に 2 時間攪拌した。0°C に冷却した後に、この混合物を水 (7 mL) で停止させた。この混合物に、Et₂OAc (28 mL) および MeOH (50 mL) 中の 4 M の HC 1 を加え、混合物を濃縮した。残留物に、MeOH (50 mL) を加え、この混合物を再び、濃縮した。生じた HC 1 塩を、Et₂O から再結晶させ、次いで、1 M の水酸化ナトリウム水溶液で中和した。水層を CH₂C₁ で抽出し (2 回)、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮すると、トランス-N-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-2, 5-ビース-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホンアミドが白色の固体 (1. 5 g, 57%) として得られた。

ESI MS m/e 479 M + H $^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36-7.32 (m, 3 H), 6.62 (br s, 1 H), 4.88-4.78 (m, 4 H), 3.42 (b, 2 H), 2.73 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.34 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.73 (m, 4 H), 1.27 (m, 1 H), 1.10 (m, 1 H), 0.77 (m, 4 H).

【0574】

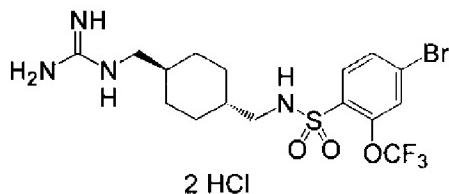
ステップD： トランス-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-2, 5-ビース-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例 1 のステップ B で得られた (2-クロロエキナゾリン-4-イル) -ジメチルアミン (4.1. 4 mg, 0. 2 mm \circ l) およびトランス-N-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-2, 5-ビース-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホンアミド (9.5. 6 mg, 0. 2 mm \circ l) からなる 2-プロパンオール中の混合物を、還流下に 24 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製すると、生成物が白色のフォームとして得られた。この生成物を CH₂C₁ に溶かし、Et₂O 中の 1 M の HC 1 で処理した。この混合物を濃縮すると、トランス-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-2, 5-ビース-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩が白色のフォーム (10.1 mg, 78%) として得られた。

ESI MS m/e 650 M (遊離型) + H $^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.00 (brs, 1 H), 7.78 (t, J = 7.9, 1 H), 7.44 (brs, 1 H), 7.34 (m, 4 H), 7.24 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.88 (m, 4 H), 3.32 (s, 6 H), 3.29 (m, 2 H), 2.75 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.74 (m, 4 H), 1.52 (m, 1 H), 1.32 (m, 1 H), 0.94 (m, 2 H), 0.83 (m, 2 H).

【0575】

実施例2331
【化271】



トランス-4-ブロモ-N-(4-グアニジノメチル-シクロヘキシルメチル)-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド二塩酸塩

【0576】

ステップA：トランス-[[(4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル)-アミノ]-テープトキシカルボニルアミノ-メチル]-カルバミン酸テープチルエステルの合成

実施例2329のステップCで得られたトランス-N-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(4.5 mg、0.1 mmol)およびトリエチルアミン(14 μL、0.1 mmol)のCH₂C₁₂(5 mL)溶液に、(テープトキシカルボニルアミノ-トリフルオロメタンスルホニルイミノ-メチル)-カルバミン酸テープチルエステル(3.9. 1 mg、0.1 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂C₁₂からCH₂C₁₂中の10%MeOH)により精製すると、トランス-[[(4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル)-アミノ]-テープトキシカルボニルアミノ-メチル]-カルバミン酸テープチルエステルが白色の固体(6.3 mg、9.2%)として得られた。

ESI MS m/e 687/689 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1 H), 8.22 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.97 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.99-7.79 (m, 3 H), 3.13 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.72 (t, J = 6 Hz, 2 H), 1.70 (m, 4 H), 1.46 (s, 9 H), 1.38 (s, 9 H), 1.31 (m, 2 H), 0.83 (m, 4 H).

【0577】

ステップB：トランス-4-ブロモ-N-(4-グアニジノメチル-シクロヘキシルメチル)-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド二塩酸塩の合成

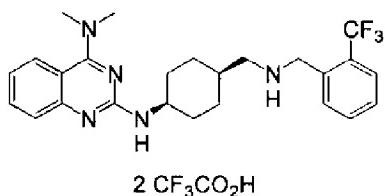
トランス-[[(4-[(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ)-メチル]-シクロヘキシルメチル)-アミノ]-テープトキシカルボニルアミノ-メチル]-カルバミン酸テープチルエステル(5.3 mg、0.077 mmol)の、CH₂C₁₂中の50%TFA(2 mL)溶液を室温で3時間攪拌し、この反応混合物を濃縮した。残留物に、1MのHCl(0.5 mL)溶液を加え、この混合物を濃縮すると、トランス-4-ブロモ-N-(4-グアニジノメチル-シクロヘキシルメチル)-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド二塩酸塩が白色の固体(2.9 mg、6.8%)として得られた。

ESI MS m/e 487/489 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.84 (m, 3 H), 7.68 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 2.94 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.74 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.31 (m, 4 H), 0.86 (m, 4 H).

【0578】

実施例2332

【化272】



シス- N^4 , N^4 -ジメチル- N^2 -{4-[[(2-トリフルオロメチルベニジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ]キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩

【0579】

ステップA：シス-4- τ -ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸の合成

シス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(50 g、350 mmol)の、THF(200 mL)および1 Mの水酸化ナトリウム水溶液(380 mL、380 mmol)中の溶液に、(Boc_2O)₂O(83.5 g、360 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物を0°Cに冷却し、続いて、1 MのHCl(pH=3)で酸性化した。生じた白色の固体を沪過し、水およびヘキサンで洗浄すると、シス-4- τ -ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸(71 g、83%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 244 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (brs, 1 H), 6.74 (d, J = 4.25, 1 H), 3.30 (brs, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.55-1.37 (m, 15 H).

【0580】

ステップB：シス-(4-カルバモイル-シクロヘキシリ)カルバミン酸 τ -ブチルエステルの合成

シス-4- τ -ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸(68.0 g、280 mmol)およびトリエチルアミン(31.1 g、307 mmol)の0°Cに冷却したTHF(300 mL)溶液に、クロロギ酸エチル(29.3 mL、308 mmol)を滴加した。0°Cで30分間攪拌した後に、25%アンモニア水溶液(168 mL)を滴加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液、1 MのHCl、ブラインおよび水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮すると、シス-(4-カルバモイル-シクロヘキシリ)カルバミン酸 τ -ブチルエステル(62.0 g、88%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 243 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (brs, 1 H), 6.69 (b, 2 H), 3.41 (brs, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 1.79 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.45-1.37 (m, 13 H).

【0581】

ステップC：シス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸アミド塩酸塩の合成

シス-(4-カルバモイル-シクロヘキシリ)カルバミン酸 τ -ブチルエステル(62 g、256 mmol)のCH₂Cl₂(250 mL)溶液に、TFA(250 mL)を加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を濃縮し、Et₂O(150 mL)中の2 MのHClを加えると、白色の沈殿物が得られた。この混合物を濃縮すると、シス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸アミド塩酸塩(45 g、98%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 143 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (m, 3 H), 7.28 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.90 (m, 2 H), 1.66 (m, 4 H), 1.50 (m, 2 H).

【0582】

ステップD：シス-4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸アミドの合成

実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(31.05g、150mmol)およびシス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸アミド塩酸塩(26.7g、150mmol)のピリジン(150mL)溶液を還流下に一夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をCH₂C₁₂に溶かした。有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、水層をCH₂C₁₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、沪過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂C₁₂中の2%から10%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、淡褐色の固体が得られ、この固体をCH₂C₁₂から再結晶させると、シス-4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸アミド(20.6g、44%)が黄色の結晶として得られた。

ESI MS m/e 314 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (brs, 1 H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.46 (m, 6 H), 2.24 (m, 1 H), 1.79-1.61 (m, 8 H).

【0583】

ステップE：シス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

シス-4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸アミド(18.78g、60mmol)のTHF(200mL)溶液に、1MのBH₃のTHF溶液(300mL、300mmol)を加えた。この混合物を還流下に2時間攪拌した。この反応混合物を0°Cに冷却した後に、EtOAc(100mL)中の4MのHClおよびMeOH(200mL)を加えた。この混合物を濃縮した。この混合物を1Mの水酸化ナトリウム水溶液で処理し、水層をCH₂C₁₂で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂C₁₂中の10%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、シス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンが白色の固体(10.6g、59%)として得られた。

ESI MS m/e 300 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.99 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.28 (brs, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.19 (m, 6 H), 2.47 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.73 (m 2 H), 1.68-1.33 (m, 9 H).

【0584】

ステップF：シス-N⁴, N⁴-ジメチル-N²-{4-[2-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ]-メチル}-シクロヘキシル}-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩の合成

シス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(33mg、0.11mmol)および2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(17.41mg、0.1mmol)のMeOH(1mL)溶液を室温で3時間攪拌した。この混合物に、NaBH(OAc)₃(85mg、0.4mmol)を加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。生じた混合物を、水(2mL)中の50%DMSOで停止させ、溶液を分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥すると、シス-N⁴, N⁴-ジメチル-N²-{4-[2-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ]-メチル}-シクロヘキシル}-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩(41.4mg、60%)が白色の固体として得られた。

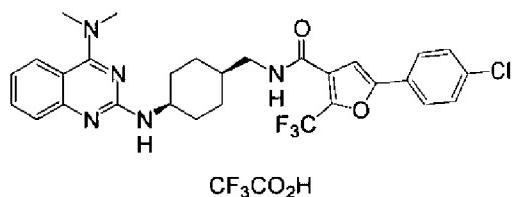
ESI MS m/e 458 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.12 (brs, 1 H), 8.94 (b, 2 H), 8.65 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.77-7.66 (m, 5 H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 4.17

(m, 1 H), 3.46 (b, 6 H), 2.94 (m, 2 H), 1.87-1.44 (m, 9 H).

【0585】

実施例2333

【化273】



シス-5-(4-クロロフェニル)-2-トリフルオロメチル-3-カルボン酸[4-(4-ジメチルアミノキナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-アミドトリフルオロ酢酸塩

【0586】

ステップA：シス-5-(4-クロロフェニル)-2-トリフルオロメチル-3-カルボン酸[4-(4-ジメチルアミノキナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-アミドトリフルオロ酢酸塩の合成

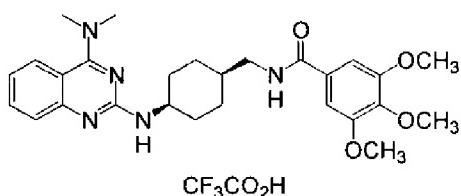
実施例2332のステップEで得られたシス-N²-(4-アミノメチルシクロヘキシル)-N⁴-ジメチル-2,4-ジアミン(30 mg、0.1 mmol)、5-(4-クロロフェニル)-2-トリフルオロメチル-3-酸塩化物(37 mg、0.12 mmol)およびピリジン(1.2 μL、0.15 mmol)のDMF(0.5 mL)溶液を室温で一夜攪拌した。生じた混合物をDMSO(0.8 mL)で希釈し、混合物を分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥すると、シス-5-(4-クロロフェニル)-2-トリフルオロメチル-3-カルボン酸[4-(4-ジメチルアミノキナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-アミドトリフルオロ酢酸塩(17.5 mg、26%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 572 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (brs, 1 H), 8.65 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.19 (brs, 1 H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.83-7.30 (m, 8 H), 4.1 (m, 1 H), 3.46 (b, 6 H), 3.09 (m, 2 H), 1.77-1.38 (m, 9 H).

【0587】

実施例2334

【化274】



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノキナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-3,4,5-trimethoxybenzyl amideトリフルオロ酢酸塩

【0588】

ステップA：シス-N-[4-(4-ジメチルアミノキナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシルメチル]-3,4,5-trimethoxybenzyl amideトリフルオロ酢酸塩の合成

HOBt-6-カルボキサミドメチルポリスチレン200~400メッシュ(77 m

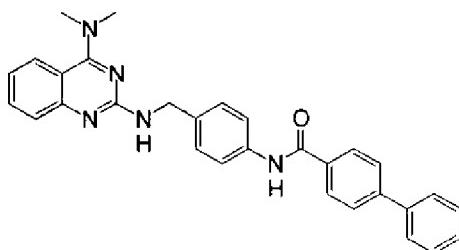
g、0.1 mmol) に、0.3 M の PyBrOP の DMF 溶液 (1 mL、0.3 mmol)、3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸 (63 mg、0.3 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (85 μ L、0.5 mmol) を加えた。この混合物を室温で5時間攪拌した。この樹脂を、DMF (3回)、CH₂Cl₂ (3回)、MeOH (3回)、CH₂Cl₂ (2回) および DMF (2回) で洗浄した。この樹脂に、DMF (0.5 mL) 中の実施例2332のステップEで得られたシス-N²- (4-アミノメチル-シクロヘキシリ)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (28 mg、0.09 mmol) を加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。樹脂を沪過し、DMSO 0.5 mL で洗浄した (2回)。合わせた沪液を、分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥すると、シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミドトリフルオロ酢酸塩 (7.4 mg、1.2%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 494 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (brs, 1 H), 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.17 (brs, 1 H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.15 (s, 2 H), 4.13 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.20 (m, 2 H), 1.77-1.37 (m, 9 H).

【0589】

実施例2335

【化275】



ビフェニル-4-カルボン酸 {4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル] -フェニル} アミド

【0590】

ステップA: 4-(アミノ-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成
4-アミノメチル-フェニルアミン (12.2 g、100 mmol) および (Boc)₂O (21.8 g、100 mmol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液を室温で一夜攪拌した。この混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ から CH₂Cl₂ 中の 10% MeOH) により精製すると、4-(アミノ-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステル (11.6 g、52%) が淡黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 223 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.47 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.39 (s, 9 H).

【0591】

ステップB: ビフェニル-4-カルボン酸(4-アミノメチルフェニル)-アミド塩酸塩の合成

4-(アミノ-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステル (1.11 g、5 mmol)、ビフェニルカルボン酸 (0.99 g、5 mmol)、EDC (1.2 g、6.25 mmol) および HOAt (0.82 g、6 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (pH=10) を加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液、1 M の HCl 水溶液、水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥さ

せ、沪過し、濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 中の 50%TFA (10 mL) に溶かし、この混合物を室温で攪拌した。30 分後、この混合物を濃縮し、 Et_2O (5 mL) 中の 1 M の HCl で希釈した。この混合物を濃縮すると、ビフェニル-4-カルボン酸 (4-アミノメチルフェニル)-アミド塩酸塩 (8.28 mg, 49%) が得られた。

ESI MS m/e 303 M (遊離型) + H^+ ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1 H), 8.34 (b, 3 H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.83-7.73 (m, 6 H), 7.51-7.38 (m, 5 H), 4.00 (q, J = 5.6 Hz, 2 H).

【0592】

ステップC: ビフェニル-4-カルボン酸 {4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-フェニル}-アミドの合成

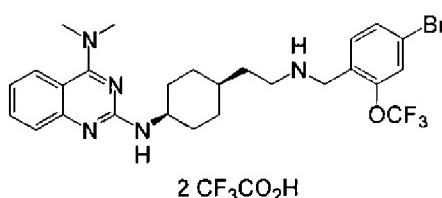
実施例1のステップBで得られた (2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン (4.2 mg, 0.2 mmol) およびビフェニル-4-カルボン酸 (4-アミノメチルフェニル)-アミド塩酸塩 (4.9 mg, 0.14 mmol) からなる 2-プロパンール (1 mL) およびトリエチルアミン (200 μL) 中の混合物を還流下に 2 日間攪拌した。生じた混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 から CH_2Cl_2 中の 10% の NH_3/MeOH) により精製すると、ビフェニル-4-カルボン酸 {4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-フェニル}-アミド (1.0 mg, 15%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 474 M + H^+ ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.50-7.15 (m, 8 H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H).

【0593】

実施例2 336

【化276】



シス- $\text{N}^2-(4-[2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-エチル]-シクロヘキシル)-\text{N}^4-\text{ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩$

【0594】

ステップA: シス-[4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸セブチルエステルの合成

シス-[4-(2-アミノ-エチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸セブチルエステル (4.84 g, 20 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) およびトリエチルアミン (3.06 mL, 22 mmol) 溶液に、クロロギ酸ベンジル (3.13 mL, 22 mmol) を加え、この混合物を 4 時間攪拌した。生じた混合物を水、1 M の HCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、沪過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 から CH_2Cl_2 中の 10% MeOH) により精製すると、シス-[4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸セブチルエステル (5.46 g, 73%) が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 377 M + H^+ ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36-7.24 (m, 5 H), 7.19 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 3.40 (m, 1 H), 2.99

(m, 2 H), 1.44-1.33 (m, 20H).

【0595】

ステップB：シスー[2-(4-アミノーシクロヘキシル)-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

シスー[4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(5.26 g、1.4 mmol)の、CH₂Cl₂中の50%TFA(6.0 mL)溶液を室温で1時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。水層をCH₂Cl₂で抽出した(3回)。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮すると、シスー[2-(4-アミノーシクロヘキシル)-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(3.5 g、91%)が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 277 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (b, 2 H), 7.34-7.27 (m, 5 H), 7.21 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 2.99 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.58-1.34 (m, 11 H).

【0596】

ステップC：シスー{2-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-エチル}-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(2.45 g、10.2 mmol)およびシスー[2-(4-アミノ-シクロヘキシル)-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(3.3 g、10.2 mmol)およびトリエチルアミン(1.65 mL、10.2 mmol)からなる2-プロパノール(1.5 mL)中の混合物を、スミス・マイクロウェーブ合成装置(Smith Microwave Synthesizer)を使用して、170°Cで45分間加熱した。この混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂からCH₂Cl₂中10%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、シスー{2-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-エチル}-カルバミン酸ベンジルエステル(4.48 g、85%)が黄色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 448 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07-7.20 (m, 11 H), 4.98 (s, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 3.39 (b, 6 H), 3.04 (m, 2 H), 1.70-1.30 (m, 11 H).

【0597】

ステップD：シスーN²-[4-(2-アミノ-エチル)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

シスー{2-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-エチル}-カルバミン酸ベンジルエステル(4.47 g、10 mmol)のEtOH(20 mL)溶液に、1,4-シクロヘキサジエン(20 mL)および10%Pd/C 200 mgを加えた。この反応混合物を室温で18時間攪拌し、セライトパッドで沪過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中の5%から15%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、シスーN²-[4-(2-アミノ-エチル)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(2.41 g、77%)が黄色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 314 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.97 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.31 (brs, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.37 (b, 2 H), 3.17 (s, 3), 3.14 (s, 3 H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.68-1.31 (m, 11 H).

【0598】

ステップE：シスーN²-{4-[2-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ)-エチル]-シクロヘキシル}-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩の合成

シスーN²-[4-(2-アミノ-エチル)-シクロヘキシル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(3.1, 4 mg, 0.1 mmol)および4-ブロモ

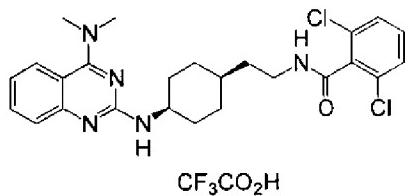
–2–トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (26.9 mg、0.1 mmol) のMeOH (1 mL) 溶液を室温で攪拌した。3時間後、NaBH(OAc)₃ (85 mg、0.4 mmol) を加え、生じた混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を、水中の50%DMSO (2 mL) で停止させた。この混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥すると、シス–N²–{4–[2–(4–ブロモ–2–トリフルオロメトキシ–ベニルアミノ)–エチル]–シクロヘキシル}–N⁴, N⁴–ジメチル–キナゾリン–2, 4–ジアミン二トリフルオロ酢酸塩 (32.2 mg、41%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 566/568 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (brs, 1 H), 8.81 (b, 2 H), 8.43 (m, 1 H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71–7.56 (m, 4 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.15 (m, 3 H), 3.39 (m, 6 H), 2.97 (m, 2 H), 1.67–1.30 (m, 11 H).

【0599】

実施例2337

【化277】



シス–2, 6–ジクロロ–N–{2–[4–(4–ジメチルアミノ–キナゾリン–2–イルアミノ)–シクロヘキシル]–エチル}–ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩

【0600】

ステップA： シス–2, 6–ジクロロ–N–{2–[4–(4–ジメチルアミノ–キナゾリン–2–イルアミノ)–シクロヘキシル]–エチル}–ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

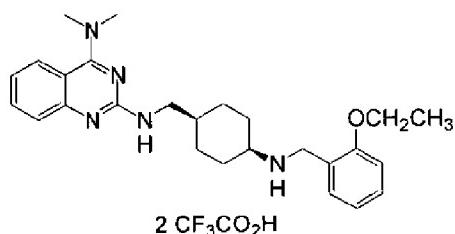
シス–N²–[4–(2–アミノ–エチル)–シクロヘキシル]–N⁴, N⁴–ジメチル–キナゾリン–2, 4–ジアミン (31.4 mg、0.1 mmol) および塩化2, 6–ジクロロベンゾイル (20.7 mg、0.1 mmol) のDMF (0.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (20 μL、0.14 mmol) を加えた。この混合物を室温で6時間攪拌した後に、DMSO (0.5 mL) を加え、この混合物を分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥すると、シス–2, 6–ジクロロ–N–{2–[4–(4–ジメチルアミノ–キナゾリン–2–イルアミノ)–シクロヘキシル]–エチル}–ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩 (17.6 mg、29%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 486 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.93 (brs, 1 H), 8.26 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.95 (brs, 1 H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.52–7.31 (m, 5 H), 4.15 (m, 1 H), 3.45 (b, 6 H), 3.29 (m, 2 H), 1.76–1.31 (m, 11 H).

【0601】

実施例2338

【化278】



シス- N^2 -[4-(2-エトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリメチル]- N^4 , N^4 -ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩

【0602】

ステップA：シス-(4-アミノメチルシクロヘキシル)-カルバミン酸七-ブチルエステルの合成

実施例2332のステップBで得られたシス-(4-カルバモイルシクロヘキシル)-カルバミン酸七-ブチルエステル(9.68 g、4.0 mmol)のTHF(100 mL)溶液に、THF中の1 Mの BH_3 (80 mL、80 mmol)を30分かけて加えた。この混合物を還流下に2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後に、1 Mの水酸化ナトリウム水溶液を慎重に加えた。溶剤を減圧下に除去し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した(2回)。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮すると、シス-(4-アミノメチルシクロヘキシル)-カルバミン酸七-ブチルエステルが無色のオイル(5.16 g、57%)として得られた。

ESI MS m/e 229 M + H^+ ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.67 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 2.41 (d, J = 6.4 Hz, 2 H) 1.49-1.22 (m, 18 H).

【0603】

ステップB：シス-[4-[(4-ジメチルアミノキナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸七-ブチルエステルの合成

シス-(4-アミノメチルシクロヘキシル)-カルバミン酸七-ブチルエステル(1.14 g、5 mmol)、実施例1のステップBで得られた(2-クロロキナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(1.035 g、5 mmol)およびトリエチルアミン(1.5 mL、1.1 mmol)からなる2-プロパノール(2.5 mL)中の混合物を、スミス・マイクロウェーブ合成装置を使用して、170°Cで35分間加熱した。この混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 CH_2Cl_2 から CH_2Cl_2 中の10%の2 Mの NH_3/MeOH)により精製すると、シス-[4-[(4-ジメチルアミノキナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸七-ブチルエステル(1.28 g、80%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 400 M + H^+ ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04-7.06 (m, 4 H), 6.77 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.40-3.16 (m, 9 H), 1.70-1.37 (m, 18 H).

【0604】

ステップC：シス- N^2 -(4-アミノシクロヘキシリメチル)- N^4 , N^4 -ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

シス-[4-[(4-ジメチルアミノキナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシル]-カルバミン酸七-ブチルエステル(1.2 g、3 mmol)の、 CH_2Cl_2 中の50%TFA(20 mL)溶液を室温で攪拌した。30分後、この混合物を濃縮し、残留物を1 Mの飽和水酸化ナトリウム水溶液で希釈した。水層を、 CH_2Cl_2 で抽出した(2回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、汎過し、濃縮すると、シス- N^2 -(4-アミノシクロヘキシリメチル)- N^4 , N^4 -ジメチルキナゾリン-2, 4-ジアミン(0.88 g、98%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 300 M + H^+ ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.27 (brs, 1 H), 7.0 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.66 (brs,

1 H), 3.33-3.14 (m, 9 H), 1.69-1.48 (m, 9 H).

【0605】

ステップD： シス-N²-[4-(2-エトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩の合成

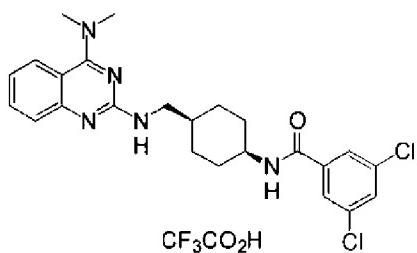
シス-N²-[4-アミノ-シクロヘキシリメチル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (30 mg, 0.1 mmol) および2-エトキシベンズアルデヒド (15 mg, 0.1 mmol) のMeOH (1 mL) 溶液を室温で攪拌した。3時間後、NaBH(OAc)₃ (85 mg, 0.4 mmol) を加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。生じた混合物を水中の50%DMSO (2 mL) で停止させ、溶液を分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥すると、シス-N²-[4-(2-エトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリメチル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸 (33 mg, 50%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 434 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (brs, 1 H), 8.79 (brs, 1 H), 8.49 (m, 2 H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.40-7.33 (m, 4 H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.11-4.06 (m, 4 H), 3.47-3.41 (m, 8 H), 3.15 (m, 1 H), 1.90-1.60 (m, 9 H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

【0606】

実施例2339

【化279】



シス-3, 5-ジクロロ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリル]-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩

【0607】

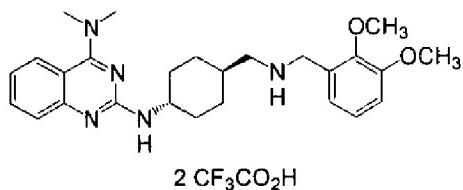
ステップA： シス-3, 5-ジクロロ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリル]-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

シス-N²-[4-アミノ-シクロヘキシリメチル]-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン (30 mg, 0.1 mmol) および塩化3, 5-ジクロロベンゾイル (20, 9 mg, 0.1 mmol) およびピリジン (12 μL, 0.25 mmol) のDMSO (1 mL) 溶液を室温で一夜攪拌した。この混合物を分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥すると、シス-3, 5-ジクロロ-N-[4-[(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリル]-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩 (18 mg, 31%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 472 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (brs, 1 H), 8.34 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.06 (brs, 1 H), 7.82-7.73 (m, 4 H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.9 (m, 1 H), 3.47-3.25 (m, 8 H), 1.83-1.56 (m, 9 H).

【0608】

実施例2340
【化280】



トランス- $\text{N}^2-\{\text{4}-[(2,3-\text{ジメトキシベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシリ}-\text{N}^4, \text{N}^4-\text{ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩}$

【0609】

ステップA：トランス-4-(t -ブロキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸の合成

氷浴中で冷却されたジオキサン(250mL)および水(200mL)からなる混合物中のトランス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(37.7g、0.24mmol)の溶液に、1Mの水酸化ナトリウム水溶液(10.07g、0.25mol)および(Boc)₂O(57.6g、0.26mol)を加えた。この反応混合物を室温で攪拌した。3時間後、この混合物を濃縮し、残留物を水に溶かした。水層をEt₂Oで洗浄した(3回)。水層を氷浴中で冷却し、1MのHCl水溶液(pH=2)で酸性化し、生じた白色の沈殿物を乾燥させると、トランス-4-(t -ブロキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸(47.4g、76.8%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 258 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.95 (brs, 1H), 6.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.27 (m, 3H), 0.90 (m, 2H).

【0610】

ステップB：トランス-[4-(t -ブロキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

トランス-4-(t -ブロキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸(46.9g、0.18mol)のベンゼン(300mL)溶液に、トリエチルアミン(24.2g、0.24mol)およびアジ化ジフェニルホスホリル(55.9g、0.20mol)を加えた。反応混合物を80°Cで1時間攪拌した。この混合物にベンジルアルコール(25.9g、0.24mol)を加え、100°Cで4時間攪拌した。次いでこの混合物を、室温に一夜冷却し、濃縮し、生じた淡橙色の固体をEtOAcに溶かした。有機層を水で洗浄し(3回)、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の50%EtOAc)により精製すると、トランス-[4-(t -ブロキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸ベンジルエステル(66.7g、100%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 363 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.23 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.57 (m, 2H), 3.44 (brs, 1H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.08-0.76 (m, 5H).

【0611】

ステップC：トランス-(4-アミノ-シクロヘキシリメチル)-カルバミン酸 t -ブチルエステルの合成

トランス-[4-(t -ブロキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸ベンジルエステル(5.32g、0.015mol)のEtOH(200mL)溶液に、10%のPd/C(50mg)を加えた。この混合物を室温で、水素雰囲気下

に4時間攪拌した。生じた混合物をセライトパッドで涙過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中の3%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、トランス-(4-アミノ-シクロヘキシルメチル)-カルバミン酸七-ブチルエステルが無色の固体(3.197g、95.4%)として得られた。

ESI MS m/e 229 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (brs, 1 H), 4.59 (b, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.08 (m, 5 H).

【0612】

ステップD: トランス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩の合成

トランス-(4-アミノ-シクロヘキシルメチル)-カルバミン酸七-ブチルエステル(0.24g、1mmol)および実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチル-アミン(0.32g、1.4mmol)からなる2-ブロパノール(5mL)中の混合物を、スミス・マイクロウェーブ合成装置を使用して、170°Cで30分間加熱した。この手順を19回繰り返した。反応混合物を合わせ、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製すると、黄色の固体1.13gが得られた。この黄色の固体を、CH₂Cl₂中の50%TFA(20mL)に溶かし、この混合物を室温で攪拌した。10時間後、この混合物を濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥させると、トランス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩(0.49g、5%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 300 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.8 (brs, 1 H), 3.47 (s, 6 H), 2.10 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.42-1.12 (m, 5 H).

【0613】

ステップE: トランス-N²-(4-[(2, 3-ジメトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩の合成

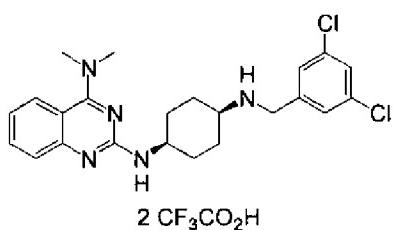
2, 3-ジメトキシベンズアルデヒド(15mg、0.09mmol)、トランス-N²-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩(28mg、0.053mmol)、NaBH(OAc)₃(76mg、0.36mmol)およびMeOH(2mL)からなる混合物を、スミス・マイクロウェーブ合成装置を使用して、100°Cで40秒過熱した。生じた混合物を分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥すると、トランス-N²-(4-[(2, 3-ジメトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシル)-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩(10.2mg、28%)が得られた。

ESI MS m/e 450 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 9.41 (brs, 1 H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.75 (m, 1 H), 3.47 (m, 6 H), 2.80 (m, 2 H), 2.11 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.48-1.50 (m, 5 H).

【0614】

実施例2341

【化281】



シス- N^2 -[4-(3,5-ジクロロベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]- N^4 -ジメチルキナゾリン-2,4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩

【0615】

ステップA：シス-(4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

シス-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸(50.0 g、206 mmol)のベンゼン懸濁液に、トリエチルアミン(26.9 g、266 mmol)およびアジ化リン酸ジフェニルエ斯特ル(62.2 g、226 mmol)を加えた。この反応混合物を80°Cで1時間攪拌した。ベンジルアルコール(31.4 g、290 mmol)を加え、この混合物を還流下に24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をEtOAcおよびH₂Oに溶かした。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、済過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の30%EtOAc)により精製すると、シス-(4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸ベンジルエ斯特ル(54.1 g、76%)が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 349 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34-7.28 (m, 5 H), 7.12 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.62 (brs, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 3.39-3.37 (m, 2 H), 1.60-1.45 (m, 8 H), 1.37 (s, 9 H).

【0616】

ステップB：シス-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸*t*-ブチルエ斯特ルの合成

実施例2340のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 215 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.30-3.28 (m, 1 H), 2.74 (s, 1 H), 1.59-1.51 (m, 2 H), 1.45-1.37 (m, 15 H).

【0617】

ステップC：シス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸*t*-ブチルエ斯特ルの合成

シス-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸*t*-ブチルエ斯特ル(0.5 g、2.3 mmol)、実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(0.53、2.6 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.22 mL、7.0 mmol)および2-ブロパノール(1.0 mL)からなる溶液を、スマス・マイクロウェーブ合成装置を使用して、170°Cで1時間加熱した。この反応手順をさらに39回繰り返し、生じた反応混合物を合わせた。この混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中の2%から4%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、シス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸*t*-ブチルエ斯特ル(22.1 g、0.057 mol、61%)が無色のオイルとして得られた。

ESI MS m/e 386 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.60 (brs, 1 H), 6.18 (brs, 1 H), 3.89-3.88 (m, 1 H), 3.39 (brs, 1 H), 3.19 (s, 6 H), 1.77-1.71 (m, 2 H), 1.68-1.52 (m, 6 H), 1.38 (s, 9 H).

【0618】

ステップD：シス-N²-（4-アミノシクロヘキシル）-N⁴，N⁴-ジメチル-キナゾリン-2，4-ジアミンの合成

実施例2338のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 286 M + H⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.20 (brs, 1 H), 3.90-3.89 (m, 1 H), 3.18 (s, 6 H), 2.79 (s, 1 H), 1.74-1.71 (m, 2 H), 1.57-1.41 (m, 8 H).

【0619】

ステップE：シス-N²-[4-(3,5-ジクロロベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴，N⁴-ジメチル-キナゾリン-2，4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩の合成

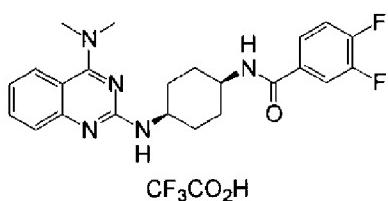
シス-N²-（4-アミノシクロヘキシル）-N⁴，N⁴-ジメチル-キナゾリン-2，4-ジアミン (3.1, 4 mg, 0, 1.1 mmol) のMeOH (0, 5 mL) 溶液に、3, 5-ジクロロベンズアルデヒド (1.7, 5 mg, 0, 1.0 mmol) を加えた。この混合物を、室温で0, 5時間攪拌し、トリアセトキシホウ素化ナトリウム (8.5 mg, 0, 4.0 mmol) を加えた。この混合物を一夜攪拌し、反応を、水中の50%DMSO (1, 0 mL) で停止させた。この混合物を分取HPLCにより精製した。純粋な分画を集め、凍結乾燥すると、シス-N²-[4-(3,5-ジクロロベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴，N⁴-ジメチル-キナゾリン-2，4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩 (2.3 mg, 0, 0.41 mmol, 37%) が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 444 M (遊離型) + H⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.55 (s, 1 H), 8.90 (brs, 3 H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.79 (t, 7.6 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 2 H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.48 (s, 6 H), 2.00-1.92 (m, 4 H), 1.82-1.74 (m, 4 H).

【0620】

実施例2342

【化282】



シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-3,4-ジフルオロベンズアミドトリフルオロ酢酸塩

【0621】

ステップA：シス-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-3,4-ジフルオロベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

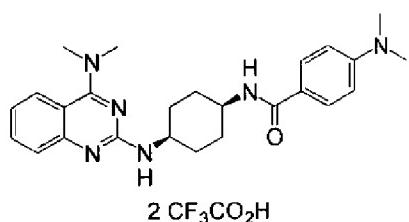
実施例2333のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 426 M + H⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (brs, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.97 (brs, 1 H), 7.94-7.89 (m, 1 H), 7.77-7.73 (m, 2 H), 7.56-7.49 (m, 1 H), 7.41 (brs, 1 H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.47 (brs, 6 H), 1.89 (m, 2 H), 1.74 (m, 6 H).

【0622】

実施例2343

【化283】



シス-4-ジメチルアミノ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-ベンズアミド二トリフルオロ酢酸塩

【0623】

ステップA：シス-4-ジメチルアミノ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-ベンズアミド二トリフルオロ酢酸塩の合成

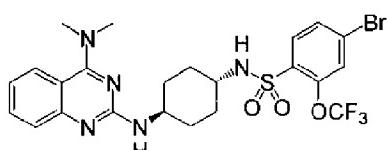
4-ジメチルアミノ安息香酸（16.5 mg、0.10 mmol）のDMF（0.5 mL）溶液に、HATU（45.6 mg、0.12 mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（34.8 μL、0.20 mmol）および実施例2341のステップDで得られたシス-N²-（4-アミノ-シクロヘキシル）-N⁴, N⁴-ジメチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン（28.5 mg、0.10 mmol）を加え、室温で一夜攪拌した。生じた混合物をDMSO（0.5 mL）で希釈し、分取HPLCにより精製した。純粋な分画を合わせ、凍結乾燥すると、シス-4-ジメチルアミノ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-ベンズアミド二トリフルオロ酢酸（34.1 mg、0.052 mmol、52%）が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 433 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.78-7.70 (m, 4 H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.47 (s, 6 H), 2.95 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.75-1.72 (m, 6 H).

【0624】

実施例2344

【化284】



トランス-4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0625】

ステップA：トランス-（4-アミノ-シクロヘキシル）カルバミン酸セブチルエステルの合成

トランス-1, 4-ジアミノ-シクロヘキサン（10 g、0.088 mol）の1, 4-ジオキサン（400 mL）溶液に、(Boc)₂O（4.78 g、0.022 mol）の1, 4-ジオキサン（100 mL）溶液を30分かけて加えた。この混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、真空中でジオキサンを除去した。生じた沈殿物をH₂O（500 mL）に溶かし、そのまま1時間放置した。この間に、ジ-Boc-保護ジアミノ-シクロヘキサンが白色の結晶沈殿物として沈殿した。次いでこれを、水性溶剤から汎過した。水層をEtOAcで抽出した（3回）。有機層を合わせ、H₂Oで洗浄した。有機層をMgS

O_4 上で乾燥させ、濃縮すると、トランスー(4-アミノーシクロヘキシル)-カルバミン酸七-ブチルエステル(4 g、0.019 mmol、85%)が得られた。

ESI MS m/e 215 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.11-3.09 (m, 1 H), 2.44-2.37 (m, 1 H), 1.70-1.67 (m, 4 H), 1.41-1.31 (m, 11 H), 1.20-0.95 (m, 4 H).

【0626】

ステップB： トランスー[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル]-カルバミン酸七-ブチルエステルの合成

トランスー(4-アミノーシクロヘキシル)-カルバミン酸七-ブチルエステル(1 g、0.0047 mmol)のCH₂Cl₂溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(1.63 mL、0.0093 mmol)および塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル(1.03 mL、0.0051 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、水で洗浄した。水層をCH₂Cl₂で抽出し(2回)、有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。生じた沈殿物をCH₂Cl₂およびヘキサンで再結晶させると、トランスー[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル]-カルバミン酸七-ブチルエステル(2.39 g、0.0046 mmol、99%)が得られた。

ESI MS m/e 517 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.14-2.94 (m, 2 H), 1.70-1.60 (m, 4 H), 1.34 (s, 9 H), 1.30-1.18 (m, 2 H), 1.14-1.03 (m, 2 H).

【0627】

ステップC： トランスーN-(4-アミノーシクロヘキシル)-4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミドの合成

実施例2338のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 417/419 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.79-7.76 (m, 3 H), 3.32 (brs, 2 H), 3.03-2.95 (m, 1 H), 2.41-2.36 (m, 1 H), 1.67-1.57 (m, 4 H), 1.28-1.18 (m, 2 H), 0.99-0.89 (m, 2 H).

【0628】

ステップD： トランスー4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミドの合成

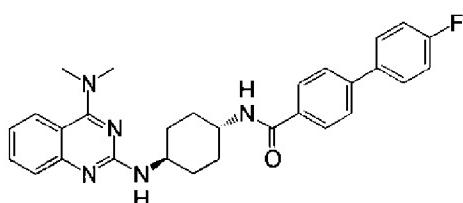
トランスーN-(4-アミノーシクロヘキシル)-4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド(100 mg、0.24 mmol)の2-ブロパノール(0.5 mL)溶液に、実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン(54.7 mg、0.26 mmol)を加えた。この混合物を、スミス・マイクロウェーブ合成装置を使用して、170°Cで15分間加熱した。この混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の2%から4%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、トランスー4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニアミド(42 mg、0.71 mmol、30%)が白色の固体として得られた。

ESI MS m/e 588/590 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.82-7.77 (m, 3 H), 7.45-7.41 (m, 1 H), 7.25-7.41 (m, 1 H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.37 (brs, 1 H), 3.68-3.67 (m, 1 H), 3.16 (s, 6 H), 3.09-3.02 (m, 1 H), 1.89-1.86 (m, 2 H), 1.69-1.67 (m, 2 H), 1.40-1.17 (m, 4 H).

【0629】

実施例2345

【化285】



トランス-4'-(4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ)アミド

【0630】

ステップA：トランス-4'-(4-フルオロビフェニル-4-カルボン酸)[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]アミドの合成

アルゴン雰囲気下に、4-ブロモ安息香酸(5 g, 0.025 mol)のTHF(150 mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(862 mg, 0.75 mmol)、2MのNa₂CO₃水溶液(30 mL)および4-フルオロフェニルボロン酸(3.48 g, 0.025 mol)の最小限量のエタノール(~10 mL)溶液を加えた。生じた反応混合物を還流下に、アルゴン雰囲気下に一夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1 MのHCl水溶液を加えて酸性化した。水層をEt₂Oで抽出した(3回)。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、汎過し、濃縮した。生じた沈殿物をEt₂Oおよびヘキサン中で結晶化させると、トランス-4'-(4-フルオロビフェニル-4-カルボン酸)(4.4 g, 0.020 mol, 82%)が白色の固体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1 H), 8.00-7.98 (m, 2 H), 7.78-7.75 (m, 4 H), 7.34-7.31 (m, 2 H).

【0631】

ステップB：トランス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸セブチルエステルの合成

実施例2344のステップDの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 386 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.27-7.25 (m, 1 H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.38 (brs, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.17 (s, 6 H), 1.92-1.90 (m, 2 H), 1.79-1.76 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 1.34-1.23 (m, 4 H).

【0632】

ステップC：トランス-4'-(4-フルオロビフェニル-4-カルボン酸)[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]アミドの合成

トランス-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸セブチルエステル(0.76 g, 0.20 mmol)のCH₂C₁₂(20 mL)溶液に、TFA(304 μL, 0.39 mmol)を加えた。この溶液を室温で4時間攪拌した。生じた混合物を濃縮し、残留物をCH₂C₁₂に溶かした。有機層を希NaOH水溶液およびNaHCO₃水溶液で洗浄した。水層をCH₂C₁₂で抽出し(2回)、有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物(0.1 g)およびトランス-4'-(4-フルオロビフェニル-4-カルボン酸)(76 mg, 0.35 mmol)のCH₂C₁₂溶液に、HOAt(62 mg, 0.46 mmol)、WSC·HC1(87 mg, 0.46 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(31 μL, 0.18 mol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、反応を水で停止させた。水層をCH₂C₁₂で抽出した(2回)。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂C₁₂中の2%から4%の2MのNH₃/MeOH)により精製すると、トランス-4'-(4-フルオロビフェニル-4-カルボン酸)[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]アミド(35 mg, 0.072, 21%)が白色の固体として得られた。

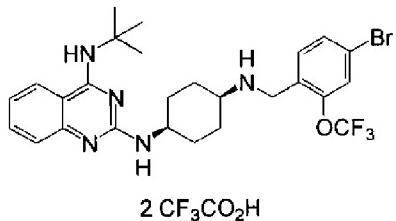
ESI MS m/e 484 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (brs, 1 H), 8.12 (brs,

2 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.77-7.72 (m, 5 H), 7.44 (brs, 1 H), 7.34-7.28 (m, 3 H), 3.82 (brs, 2 H), 3.47 (brs, 6 H), 2.04 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 1.54-1.48 (m, 4 H).

【0633】

実施例2346

【化286】



シス- N^2 -[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシリ]- N^4 -t-ブチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩

【0634】

ステップA： t-ブチル-(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-アミンの合成

実施例1のステップBで得られた2, 4-ジクロロ-キナゾリン(4 g、20 mmol)のTHF(50 mL)溶液に、t-ブチルアミン(2, 15 mL、20, 5 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(3, 5 mL、21 mmol)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残留物をEtOAcに溶かした。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、沪過した。この混合物を濃縮すると、t-ブチル-(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-アミンが白色の固体(3 g、64%)として得られた。

ESI MS m/e 236 M + H^+ ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.75-7.36 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.52 (s, 9 H).

【0635】

ステップB： シス- N^2 -(4-アミノ-シクロヘキシリ)- N^4 -t-ブチル-キナゾリン-2, 4-ジアミンの合成

シス-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-カルバミン酸t-ブチルエステル(122 mg、0.57 mmol)の2-ブロパノール(2 mL)懸濁液に、t-ブチル-(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-アミン(100 mg、0.42 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(180 μ L、1 mmol)を加え、この混合物を、スミス・マイクロウェーブ合成装置を使用して、170°Cで1時間加熱した。生じた溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 CH_2Cl_2 中の3%MeOH)により精製すると、[4-(4-t-ブチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸t-ブチルエステル(112 mg、65%)が黄色の固体として得られた。シス-[4-(4-t-ブチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-シクロヘキシリ]-カルバミン酸t-ブチルエステル(95 mg、0.23 mmol)の CH_2Cl_2 (3 mL)懸濁液に、トリフルオロ酢酸(2 mL)を滴加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液および1 Mの水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ化し(pH=9)、水層を CH_2Cl_2 で抽出した(3回)。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、沪過し、濃縮した。沪過により固体を集めると、シス- N^2 -(4-アミノ-シクロヘキシリ)- N^4 -t-ブチル-キナゾリン-2, 4-ジアミン(44.6 mg、53%)が黄色の固体として得られた。

ESI MS m/e 314 M + H^+ ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.3

8 (m, 2 H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.42 (brs, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 1.20-1.90 (m, 17 H).

【0636】

ステップC：シス-N²-[4-(4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-N⁴-t-ブチル-キナゾリン-2,4-ジアミン二トリフルオロ酢酸塩の合成

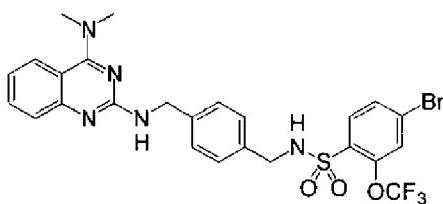
実施例2341のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 566 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67-7.64 (m, 2 H), 7.53-7.48 (m, 3 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 2.14-1.60 (m, 17 H).

【0637】

実施例2347

【化287】



4-ブロモ-N-{4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ベニジル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0638】

ステップA：{4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ベニジル}-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例2330のステップDの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 377 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (brs, 1 H), 8.08 (brs, 1 H), 7.70 (brs, 1 H), 7.47 (brs, 1 H), 7.36 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.60 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.07 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.39 (s, 6 H), 1.37 (s, 9 H).

【0639】

ステップB：N²-(4-アミノメチル-ベニジル)-N⁴,N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン塩酸塩の合成

冷却された{4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ベニジル}-カルバミン酸t-ブチルエステル(3.90 g, 9.57 mmol)のMeOH溶液に、Et₂O中の1MのHCl(67.0 mL, 67.0 mmol)を加え、溶液を一夜攪拌した。生じた混合物を濃縮すると、N²-(4-アミノメチル-ベニジル)-N⁴,N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン塩酸塩が白色の結晶固体(3.48 g, 95.6%)として得られた。

ESI MS m/e 308.2 M (遊離型) + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.75 (brs, 1 H), 7.48 (m, 5 H), 7.39 (brs, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.51 (m, 6 H).

【0640】

ステップC：4-ブロモ-N-{4-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ベニジル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

N²-(4-アミノメチル-ベニジル)-N⁴,N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン塩酸塩(50.0 mg, 0.131 mmol)、塩化4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル(53.3 mg, 0.157 mmol)およびジイ

ソプロビルエチルアミン (9.1 μl、0.524 mmol) の2-プロパノール (1.5 mL) 溶液を室温で2時間攪拌した。生じた混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ 中の10%MeOH) により精製すると、4-ブロモ-N-[4-[4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]-ベニジル}-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドが白色の結晶化合物 (4.0 mg、5.0%) として得られた。

ESI MS m/e 612 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.06 (brs, 1 H), 7.76-7.67 (m, 4 H), 7.54-7.41 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 3 H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.36 (s, 6 H).

【0641】

実施例2348

【化288】



4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【0642】

ステップA：(4-アミノフェニル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成
実施例2344のステップAの手順を使用して、表題の化合物を得た。

ESI MS m/e 209 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.43 (dt, J = 9.5, 2.7 Hz, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 1.43 (s, 9 H).

【0643】

ステップB：N²-(4-アミノフェニル)-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン塩酸塩の合成
実施例1のステップBで得られた(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-ジメチルアミン (0.5 g、2.6 mmol) および(4-アミノフェニル)-カルバミン酸t-ブチルエステル (0.5 g、2.6 mmol) からなるCH₂Cl₂ (2 mL) 中の混合物を、スミス合成装置により、130°Cで20分間加熱した。この混合物を濃縮すると、[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-フェニル]-カルバミン酸t-ブチルエステルが淡黄色の固体 (0.86 g、87%) が得られた。反応を6回繰り返し、全ての生成物を合わせると、8.5 gであった。この生成物 (8.5 g、22.4 mmol) のMeOH (250 mL) 溶液にジオキサン中の4 MのHCl (8.4 mL、33.6 mmol) を滴加し、この混合物を室温で一夜攪拌した。混合物を濃縮すると、N²-(4-アミノフェニル)-N⁴-ジメチル-キナゾリン-2,4-ジアミン塩酸塩が淡いピンク色の固体 (6.2 g、87.5%) として得られた。

ESI MS m/e 280 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.54 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.46 (dt, J = 9.5, 2.7 Hz, 2 H), 7.27-7.16 (m, 4 H), 3.35 (b, 3 H), 3.12 (b, 3 H).

【0644】

ステップC：4-ブロモ-N-[4-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

実施例2347のステップCの手順を使用して、表題の化合物を得た。

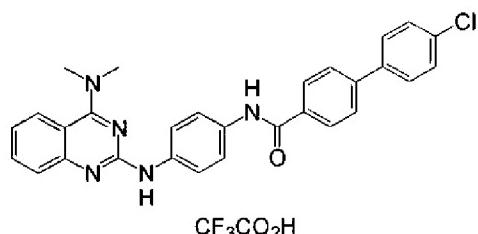
ESI MS m/e 584 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (brs, 1 H), 9.14 (brs, 1 H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.80-7.71 (m, 5 H), 7.60-7.56 (m, 1 H), 7.44 (d,

, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 16.8$ Hz, 2 H), 9.29 (s, 6 H).

【0645】

実施例2349

【化289】



4' - クロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 [4 - (4 - ジメチルアミノ - キナゾリン - 2 - イルアミノ) - フェニル] - アミドトリフルオロ酢酸塩

【0646】

ステップA： 4' - クロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 [4 - (4 - ジメチルアミノ - キナゾリン - 2 - イルアミノ) - フェニル] - アミドトリフルオロ酢酸塩の合成

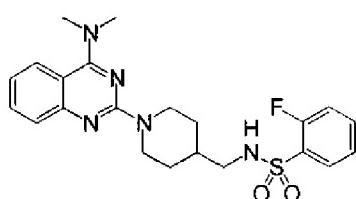
実施例2348のステップBで得られた $\text{N}^2 - (\text{4-アミノ-フェニル}) - \text{N}^4$, $\text{N}^4 - \text{ジメチル-キナゾリン-2}, 4 - \text{ジアミン塩酸塩}$ (81.6 mg, 0.258 mmol)、4' - クロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (50.0 mg, 0.215 mmol)、HATU (106 mg, 0.280 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (150 μ L, 0.860 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液を室温で一夜攪拌し、混合物を濃縮した。残留物をHPLCにより精製すると、4' - クロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 [4 - (4 - ジメチルアミノ - キナゾリン - 2 - イルアミノ) - フェニル] - アミドトリフルオロ酢酸塩が白色の固体 (10 mg, 9%) として得られた。

ESI MS m/e 494 M + H^+ ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.85-7.75 (m, 7 H), 7.63-7.53 (m, 6 H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.46 (s, 6 H).

【0647】

実施例2350

【化290】



$\text{N} - [\text{1} - (\text{4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル}) - \text{ビペリジン-4-イルメチル}] - 2 - \text{フルオロベンゼンスルホンアミド}$

【0648】

ステップA： $\text{N} - [\text{1} - (\text{4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル}) - \text{ビペリジン-4-イルメチル}] - 2 - \text{フルオロベンゼンスルホンアミド$ の合成

4 - アミノメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t -ブチルエステル (60 mg, 0.28 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (49 mL, 0.28 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に、塩化2 - フルオロベンゼンスルホニル (54 mg, 0.28 mmol) を加え、この混合物を室温で18時間攪拌した。生じた混合物に、トリフル

オロ酢酸（0.70mL）を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で中和した。水層をEtOAcで抽出し、有機層を濃縮すると、2-フルオロ-N-ペペリジン-4-イルメチルベンゼンスルホニアミドが淡黄色の固体として得られた。この固体（0.076g、0.28mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（0.072mL、0.42mmol）の2-プロパノール（3mL）溶液に、実施例1のステップBで得られた（2-クロロ-キナゾリン-4-イル）-ジメチルアミン（0.044g、0.21mmol）を加え、生じた混合物を100°Cで18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、CH₂C₁₂中の5%MeOH）により精製すると、N-[1-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-2-イル)-ペペリジン-4-イルメチル]-2-フルオロベンゼンスルホニアミドが淡黄色の固体（0.024g、26%）として得られた。

ESI MS m/e 444 M + H⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (m, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.47-7.29 (m, 4 H), 7.02 (m, 1 H), 4.69 (m, 2 H), 3.21 (s, 6 H), 2.76 (m, 4 H), 1.66 (m, 3 H), 1.00 (m, 2 H).

【0649】

実施例2329の手順を使用し、分取HPLCにより精製して、実施例2351～2819の化合物を得た。

実施例2331の手順を使用し、分取HPLCにより精製して、実施例2820～2842の化合物を得た。

実施例2332の手順を使用して、実施例2843～3003の化合物を得た。

実施例2333の手順を使用して、実施例3004～3090の化合物を得た。

実施例2334の手順を使用して、実施例3091～3161の化合物を得た。

実施例2335の手順を使用し、分取HPLCにより精製して、実施例3162～3178の化合物を得た。

実施例2336の手順を使用して、実施例3179～3208の化合物を得た。

実施例2337の手順を使用して、実施例3209の化合物を得た。

実施例2338の手順を使用して、実施例3210～3225の化合物を得た。

実施例2339の手順を使用して、実施例3226～3228の化合物を得た。

実施例2340の手順を使用して、実施例3229～3231の化合物を得た。

実施例2341の手順を使用して、実施例3232～3393の化合物を得た。

実施例2342の手順を使用して、実施例3394～3472の化合物を得た。

実施例2343の手順を使用して、実施例3473～3527の化合物を得た。

実施例2346の手順を使用して、実施例3528～3535の化合物を得た。

実施例2347の手順を使用し、分取HPLCにより精製して、実施例3536～3545の化合物を得た。

実施例2348の手順を使用し、分取HPLCにより精製して、実施例3546～3548の化合物を得た。

実施例2349の手順を使用して、実施例3549～3567の化合物を得た。

実施例2350の手順を使用し、分取HPLCにより精製して、実施例3568～3579の化合物を得た。

【表369】

(表のつづき)

実施例番号	構造	ESI-MS	保持時間(分)
2351		454.0 (M + H)	3.60
2352		530.2 (M + H)	4.02
2353		545.4 (M + H)	3.05
2354		496.4 (M + H)	3.49
2355		537.4 (M + H)	3.24
2356		440.0 (M + H)	3.47

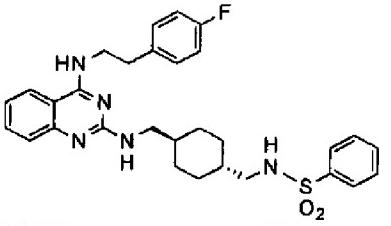
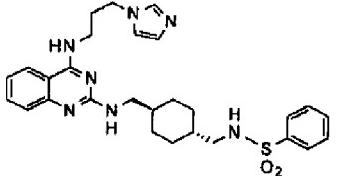
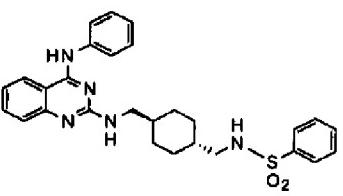
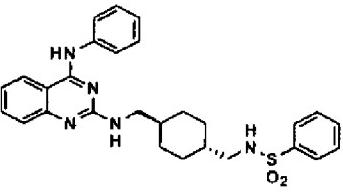
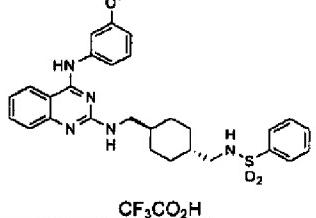
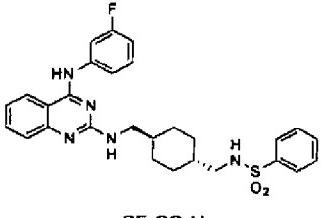
【表370】

(表のつづき)

2357	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4N2CCOCCN2C[C@H]3CC[C@H]1C[C@H]2CS(=O)(=O)c3ccccc3)C2</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	484.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.49
2358	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4N2CCOCCN2C[C@H]3CC[C@H]1C[C@H]2CS(=O)(=O)c3ccccc3)C2</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	470.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.20
2359	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4N2CCN2CCOC[C@H]3CC[C@H]1C[C@H]2CS(=O)(=O)c3ccccc3)C2</chem></p> <p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	539.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.12
2360	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4N2CCN2CCCC[C@H]3CC[C@H]1C[C@H]2CS(=O)(=O)c3ccccc3)C2</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	522.2 ($\text{M} + \text{H}$)	4.22
2361	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4N2CCN2CCCC[C@H]3CC[C@H]1C[C@H]2CS(=O)(=O)c3ccccc3)C2</chem></p> <p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	599.0 ($\text{M} + \text{H}$)	3.48
2362	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4N2CCN2CCOC[C@H]3CC[C@H]1C[C@H]2CS(=O)(=O)c3ccccc3)C2</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	560.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.99

【表371】

(表のつづき)

2363		548.4 (M + H)	4.06
2364		534.0 (M + H)	3.11
2365		502.4 (M + H)	3.81
2366		530.2 (M + H)	4.04
2367		532.4 (M + H)	3.85
2368		520.2 (M + H)	3.86

【表372】

(表のつづき)

2369		474.2 (M + H)	3.72
2370		518.2 (M + H)	3.71
2371		573.2 (M + H)	3.15
2372		556.2 (M + H)	4.38
2373		633.4 (M + H)	3.48
2374		594.2 (M + H)	4.23

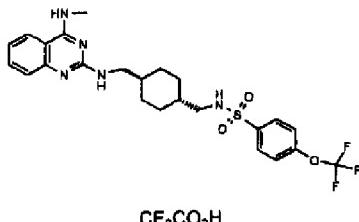
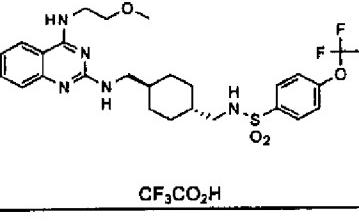
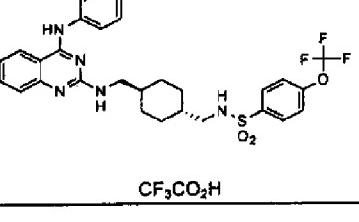
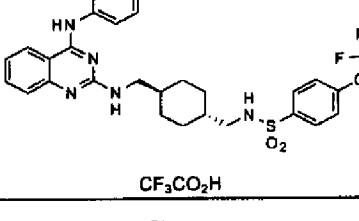
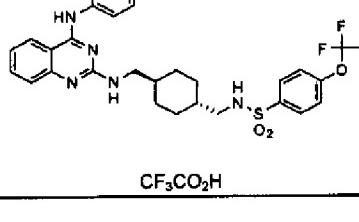
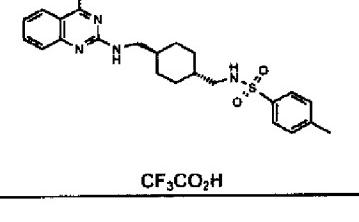
【表373】

(表のつづき)

2375		582.4 (M + H)	4.26
2376		536.2 (M + H)	4.06
2377		564.2 (M + H)	4.32
2378		566.4 (M + H)	4.11
2379		554.2 (M + H)	4.10
2380		614.2 (M + H)	4.26

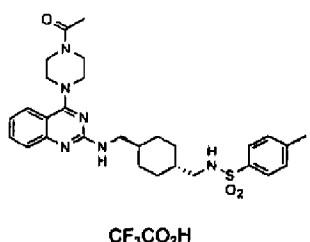
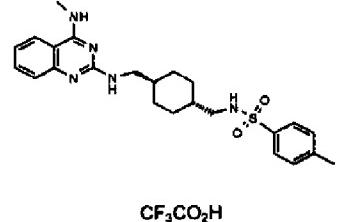
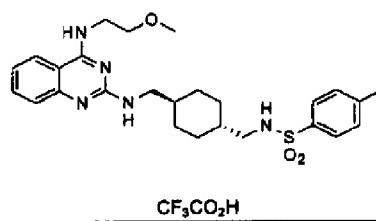
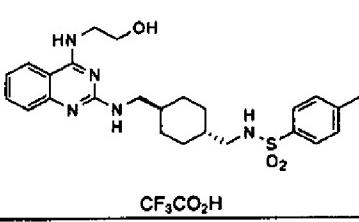
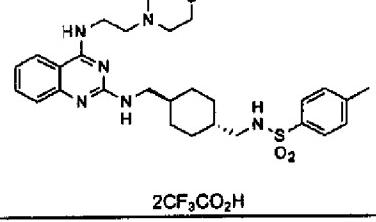
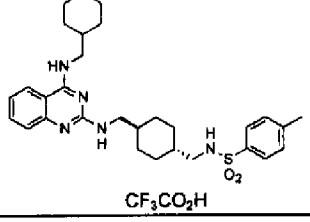
【表374】

(表のつづき)

2381		524.4 (M + H)	3.87
2382		568.2 (M + H)	3.87
2383		586.2 (M + H)	4.18
2384		614.2 (M + H)	4.45
2385		620.4 (M + H)	4.32
2386		468.2 (M + H)	3.20

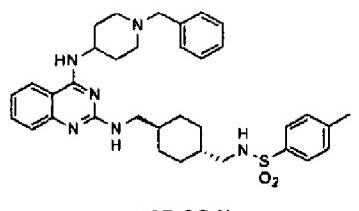
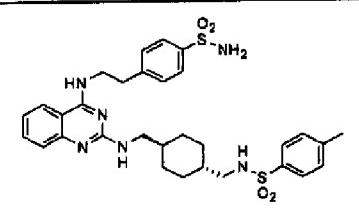
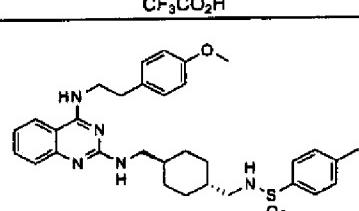
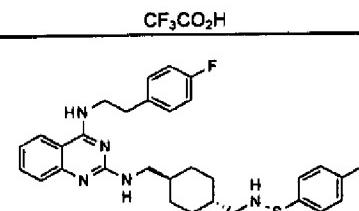
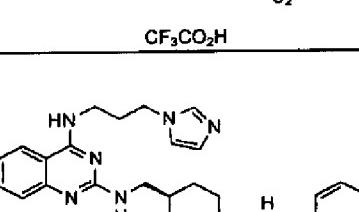
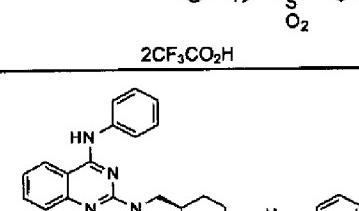
【表375】

(表のつづき)

2387		551.6 (M + H)	2.82
2388		454.0 (M + H)	3.06
2389		498.6 (M + H)	3.10
2390		484.2 (M + H)	2.76
2391		553.6 (M + H)	2.40
2392		536.4 (M + H)	3.77

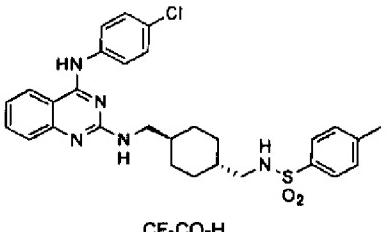
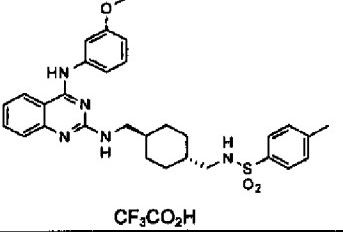
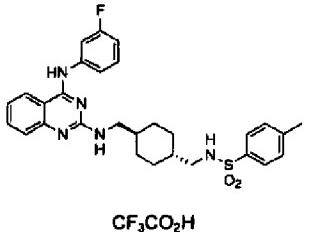
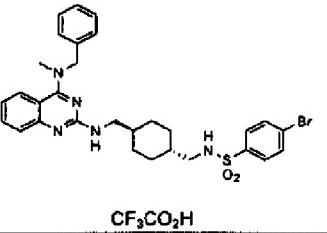
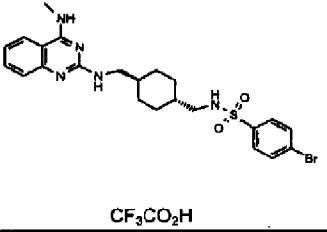
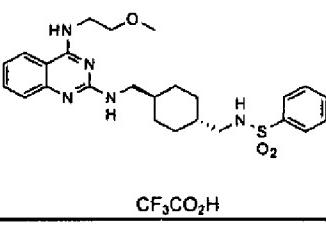
【表376】

(表のつづき)

2393		613.4 (M + H)	2.74
2394		623.4 (M + H)	3.06
2395		574.4 (M + H)	3.51
2396		562.2 (M + H)	3.59
2397		548.6 (M + H)	2.48
2398		516.4 (M + H)	3.39

【表377】

(表のつづき)

2399		550.4 (M + H)	3.56
2400		546.2 (M + H)	3.38
2401		534.0 (M + H)	3.43
2402		608.2 (M + H)	3.75
2403		518 (M + H)	3.22
2404		562.2 (M + H)	3.20

【表378】

(表のつづき)

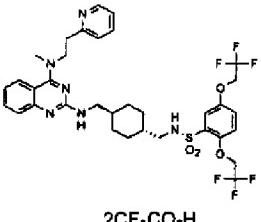
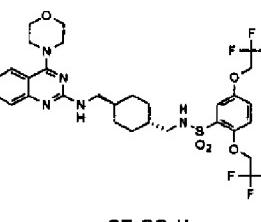
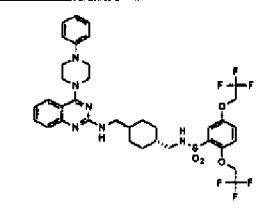
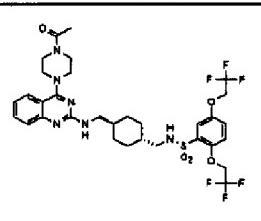
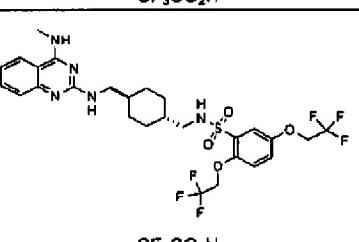
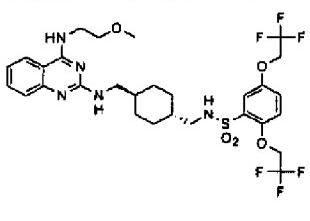
2405	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CN=C3N=C2Cc4ccccc4)Cc5ccccc5S(=O)(=O)c6ccccc6Br</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	626.0 ($\text{M} + \text{H}$)	3.76
2406	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CN=C3N=C2Cc4ccccc4)Cc5ccccc5S(=O)(=O)c6ccccc6Br</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	614.0 ($\text{M} + \text{H}$)	3.72
2407	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CN=C3N=C2Cc4ccccc4)Cc5ccccc5S(=O)(=O)c6ccccc6Br</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	610.0 ($\text{M} + \text{H}$)	3.57
2408	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CN=C3N=C2Cc4ccccc4)Cc5ccccc5S(=O)(=O)c6ccc(Cl)cc6</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	598.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.97
2409	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CN=C3N=C2Cc4ccccc4)Cc5ccccc5S(=O)(=O)c6ccc(Cl)cc6</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	564.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.46
2410	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CN=C3N=C2Cc4ccccc4)Cc5ccccc5S(=O)(=O)c6ccc(Cl)cc6</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	508.0 ($\text{M} + \text{H}$)	3.44

【表379】

(表のつづき)

【表380】

(表のつづき)

2417		741.6 (M + H)	3.59
2418		692.2 (M + H)	4.12
2419		767.6 (M + H)	4.59
2420		733.4 (M + H)	3.87
2421		636.2 (M + H)	4.08
2422		680.2 (M + H)	4.07

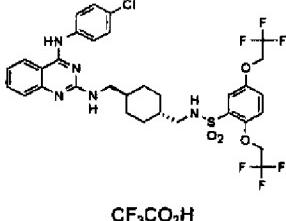
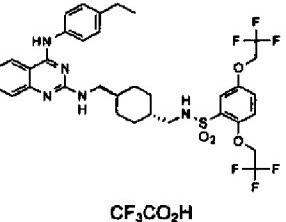
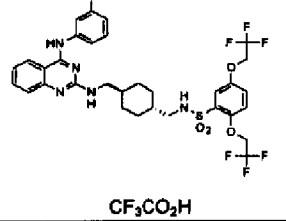
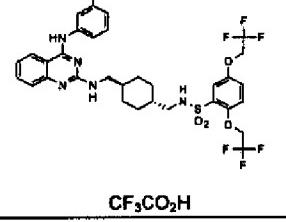
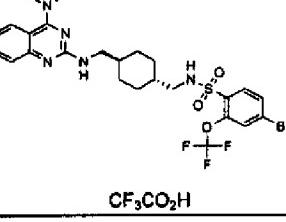
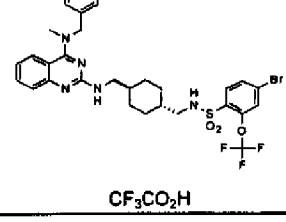
【表381】

(表のつづき)

2423	<p><chem>C(F)(F)C(=O)OC(F)(F)c1ccc(cc1)N2C=C(C=C2)N(CCC3CCCCC3)C(NCc4ccccc4)C3</chem></p>	666.0 (M + H)	3.86
2424	<p><chem>C(F)(F)C(=O)OC(F)(F)c1ccc(cc1)N2C=C(C=C2)N(CCC3CCCCC3)C(NCc4ccccc4)C3</chem></p>	735.4 (M + H)	3.50
2425	<p><chem>C(F)(F)C(=O)OC(F)(F)c1ccc(cc1)N2C=C(C=C2)N(CCC3CCCCC3)C(NCc4ccccc4)C3</chem></p>	718.4 (M + H)	4.64
2426	<p><chem>C(F)(F)C(=O)OC(F)(F)c1ccc(cc1)N2C=C(C=C2)N(CCC3CCCCC3)C(NCc4ccccc4)C3</chem></p>	795.6 (M + H)	3.70
2427	<p><chem>C(F)(F)C(=O)OC(F)(F)c1ccc(cc1)N2C=C(C=C2)N(CCC3CCCCC3)C(NCc4ccccc4)C3</chem></p>	744.2 (M + H)	4.43
2428	<p><chem>C(F)(F)C(=O)OC(F)(F)c1ccc(cc1)N2C=C(C=C2)N(CCC3CCCCC3)C(NCc4ccccc4)C3</chem></p>	698.0 (M + H)	4.26

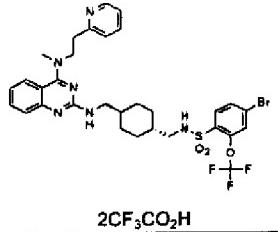
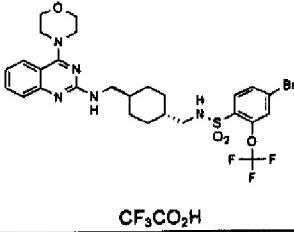
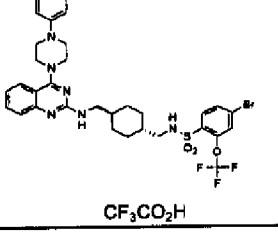
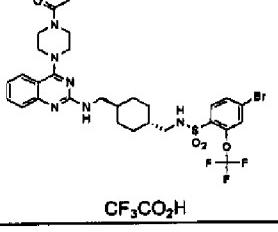
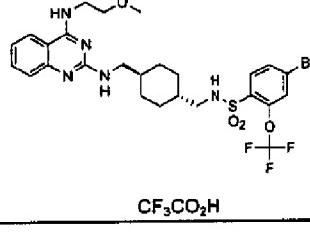
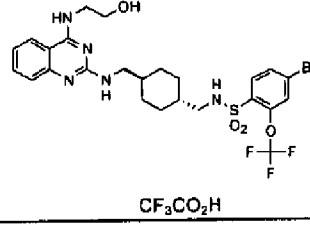
【表382】

(表のつづき)

2429	 <p><chem>CC1=CC=C(Cl)N2C=CC=C1N(C[C@H]3CCCC[C@H]3[C@@H](CS(=O)(=O)c4ccc(cc4)[C@H](F)C(F)(F)F)C2)C(F)(F)F</chem></p>	732.4 (M + H)	4.37
2430	 <p><chem>CC1=CC=C(C)N2C=CC=C1N(C[C@H]3CCCC[C@H]3[C@@H](CS(=O)(=O)c4ccc(cc4)[C@H](F)C(F)(F)F)C2)C(F)(F)F</chem></p>	726.4 (M + H)	4.52
2431	 <p><chem>CC1=CC=C(O)N2C=CC=C1N(C[C@H]3CCCC[C@H]3[C@@H](CS(=O)(=O)c4ccc(cc4)[C@H](F)C(F)(F)F)C2)C(F)(F)F</chem></p>	728.4 (M + H)	4.36
2432	 <p><chem>CC1=CC=C(F)N2C=CC=C1N(C[C@H]3CCCC[C@H]3[C@@H](CS(=O)(=O)c4ccc(cc4)[C@H](F)C(F)(F)F)C2)C(F)(F)F</chem></p>	716.4 (M + H)	4.32
2433	 <p><chem>CC1=CC=C(Br)N2C=CC=C1N(C[C@H]3CCCC[C@H]3[C@@H](CS(=O)(=O)c4ccc(cc4)[C@H](F)C(F)(F)F)C2)C(F)(F)F</chem></p>	616.0 (M + H)	4.22
2434	 <p><chem>CC1=CC=C(Br)N2C=CC=C1N(C[C@H]3CCCC[C@H]3[C@@H](CS(=O)(=O)c4ccc(cc4)[C@H](F)C(F)(F)F)C2)C(F)(F)F</chem></p>	692.0 (M + H)	4.57

【表383】

(表のつづき)

2435	 <chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CC3=C2N(Cc4ccccc4)C[C@H]1Cc5ccccc5Br)S(=O)(=O)c6ccccc6Br</chem> <p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	707.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.64
2436	 <chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CC3=C2N(Cc4ccccc4)C[C@H]1Cc5ccccc5Br)S(=O)(=O)c6ccccc6Br</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	658.2 ($\text{M} + \text{H}$)	4.15
2437	 <chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CC3=C2N(Cc4ccccc4)C[C@H]1Cc5ccccc5Br)S(=O)(=O)c6ccccc6Br</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	733.2 ($\text{M} + \text{H}$)	4.68
2438	 <chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CC3=C2N(Cc4ccccc4)C[C@H]1Cc5ccccc5Br)S(=O)(=O)c6ccccc6Br</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	699.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.88
2439	 <chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CC3=C2N(Cc4ccccc4)C[C@H]1Cc5ccccc5Br)S(=O)(=O)c6ccccc6Br</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	646.4 ($\text{M} + \text{H}$)	4.08
2440	 <chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=CC=CC3=C2N(Cc4ccccc4)C[C@H]1Cc5ccccc5Br)S(=O)(=O)c6ccccc6Br</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	632.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.86

【表384】

(表のつづき)

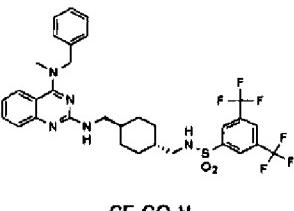
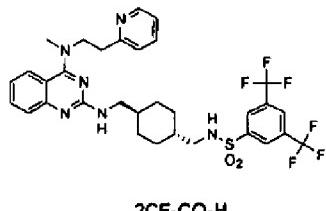
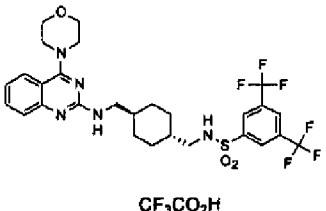
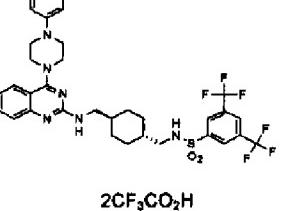
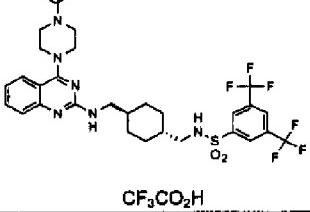
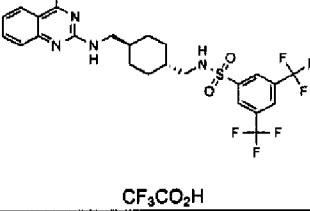
【表385】

(表のつづき)

2447		664.2 (M + H)	4.39
2448		692.0 (M + H)	4.65
2449		698.0 (M + H)	4.59
2450		694.2 (M + H)	4.42
2451		682.2 (M + H)	4.42
2452		590.2 (M + H)	4.28

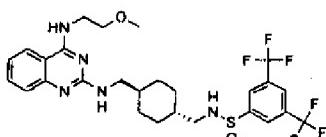
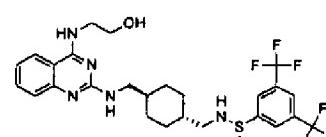
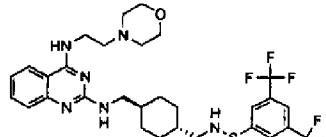
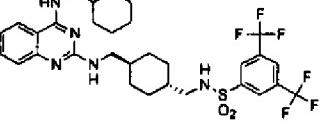
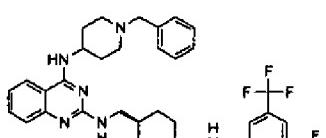
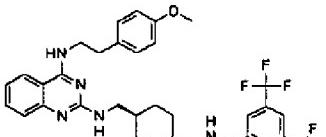
【表386】

(表のつづき)

2453		666.2 (M + H)	4.61
2454		681.2 (M + H)	3.72
2455		632.4 (M + H)	4.21
2456		707.2 (M + H)	4.70
2457		673.2 (M + H)	3.94
2458		576.2 (M + H)	4.16

【表387】

(表のつづき)

2459		620.4 (M + H)	4.19
	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$		
2460		606.6 (M + H)	3.94
	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$		
2461		675.4 (M + H)	3.59
	$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$		
2462		658.6 (M + H)	4.82
	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$		
2463		735.4 (M + H)	3.82
	$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$		
2464		696.0 (M + H)	4.56
	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$		

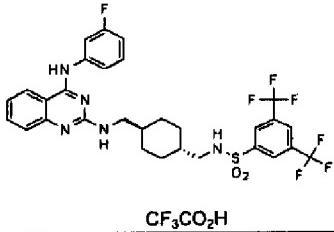
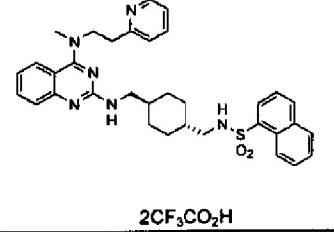
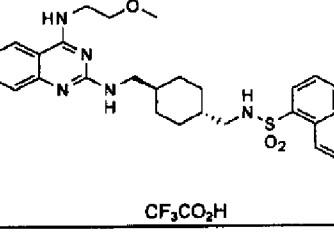
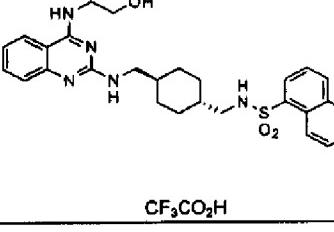
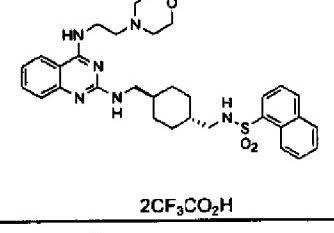
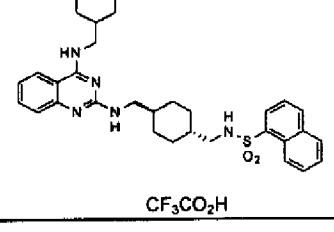
【表388】

(表のつづき)

2465	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4Cc5ccc(cc5)S(=O)(=O)c6cc(F)c(F)c6)C1</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	684.4 ($\text{M} + \text{H}$)	4.61
2466	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4Cc5ccc(cc5)S(=O)(=O)c6cc(F)c(F)c6)C1</chem></p> <p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	670.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.56
2467	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4Cc5ccc(cc5)S(=O)(=O)c6cc(F)c(F)c6)C1</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	638.2 ($\text{M} + \text{H}$)	4.43
2468	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4Cc5ccc(cc5)S(=O)(=O)c6cc(F)c(F)c6)C1</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	666.2 ($\text{M} + \text{H}$)	4.68
2469	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4Cc5ccc(cc5)S(=O)(=O)c6cc(F)c(F)c6)C1</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	672.2 ($\text{M} + \text{H}$)	4.60
2470	<p><chem>C[C@H]1CC[C@H](C[C@H]2N3C=NC4=C2C=C3C=C4Cc5ccc(cc5)S(=O)(=O)c6cc(F)c(F)c6)C1</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	668.2 ($\text{M} + \text{H}$)	4.44

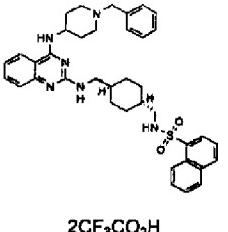
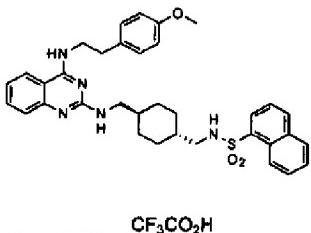
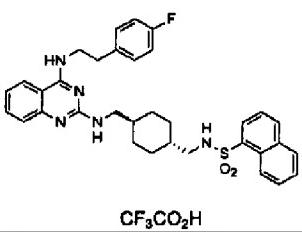
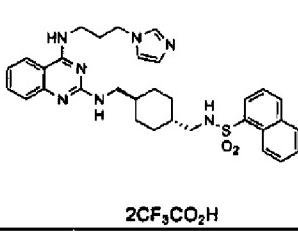
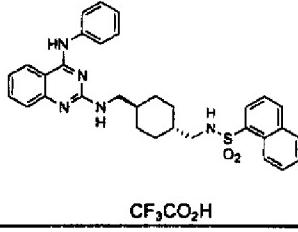
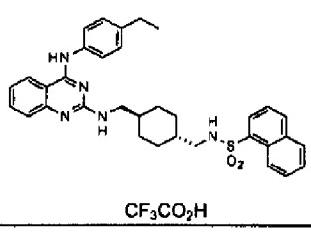
【表389】

(表のつづき)

2471		656.4 (M + H)	4.47
2472		595.4 (M + H)	3.32
2473		534.0 (M + H)	3.81
2474		520.4 (M + H)	3.56
2475		589.2 (M + H)	3.25
2476		572.4 (M + H)	4.47

【表390】

(表のつづき)

2477		649.4 (M + H)	3.50
2478		610.4 (M + H)	4.26
2479		598.2 (M + H)	4.30
2480		584.4 (M + H)	3.29
2481		552.6 (M + H)	4.11
2482		580.6 (M + H)	4.40

【表391】

(表のつづき)

2483	<p><chem>CN1C=CC2=C1C(=O)N(CCN3[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccccc5)CCCC4)C2Cl</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	586.2 ($\text{M} + \text{H}$)	4.30
2484	<p><chem>CN1C=CC2=C1C(=O)N(CCN3[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccccc5)CCCC4)C2F</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	582.4 ($\text{M} + \text{H}$)	4.14
2485	<p><chem>CN1C=CC2=C1C(=O)N(CCN3[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccccc5)CCCC4)C2F</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	570.2 ($\text{M} + \text{H}$)	4.14
2486	<p><chem>CN1C=CC2=C1C(=O)N(CCN3[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccccc5)CCCC4)C2C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	504.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.94
2487	<p><chem>CN1C=CC2=C1C(=O)N(CCN3[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccccc5)CCCC4)C2c1ccccc1</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	580.6 ($\text{M} + \text{H}$)	4.34
2488	<p><chem>CN1C=CC2=C1C(=O)N(CCN3[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccccc5)CCCC4)C2c1ccccc1c2ccccc2</chem></p> <p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	595.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.41

【表392】

(表のつづき)

2489	<p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	490.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.84
2490	<p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	534.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.84
2491	<p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	520.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.60
2492	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	589.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.29
2493	<p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	572.4 ($\text{M} + \text{H}$)	4.51
2494	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	649.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.52

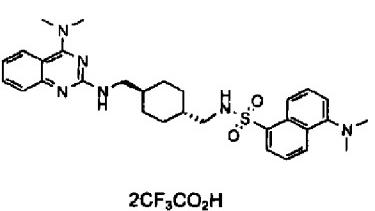
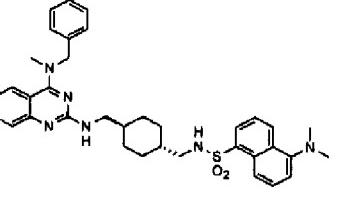
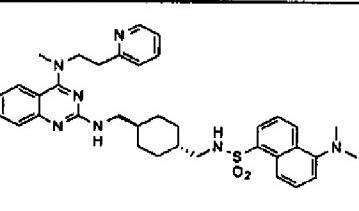
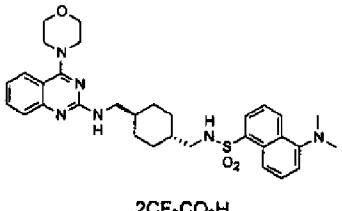
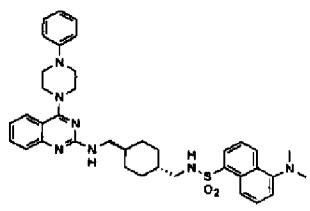
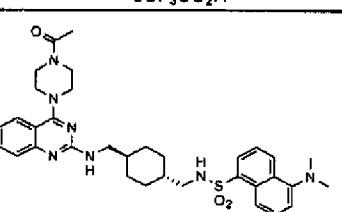
【表393】

(表のつづき)

2495		610.2 (M + H)	4.29
2496		598.2 (M + H)	4.34
2497		552.6 (M + H)	4.13
2498		580.6 (M + H)	4.37
2499		586.2 (M + H)	4.30
2500		570.2 (M + H)	4.18

【表394】

(表のつづき)

2501		547.4 (M + H)	3.69
2502		623.4 (M + H)	4.10
2503		638.2 (M + H)	3.20
2504		589.2 (M + H)	3.62
2505		664.4 (M + H)	4.25
2506		630.4 (M + H)	3.35

【表395】

(表のつづき)

2507	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	533.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.57
2508	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	577.6 ($\text{M} + \text{H}$)	3.58
2509	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	563.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.28
2510	<p>$3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	632.6 ($\text{M} + \text{H}$)	3.06
2511	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	615.4 ($\text{M} + \text{H}$)	4.30
2512	<p>$3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	692.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.38

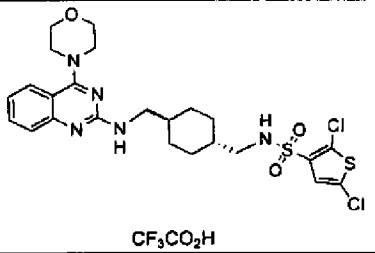
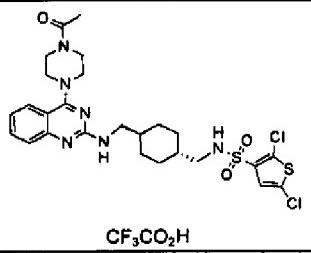
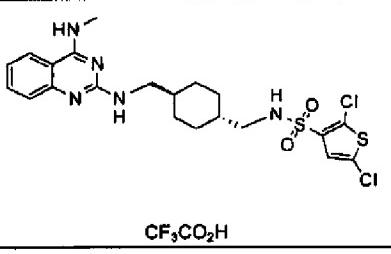
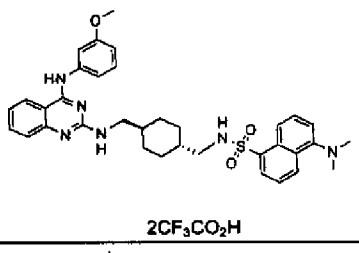
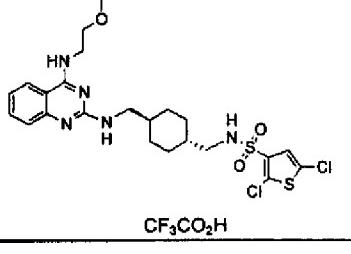
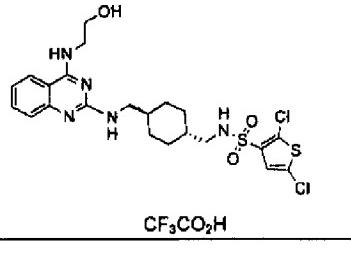
【表396】

(表のつづき)

2513		641.4 (M + H)	4.13
2514		595.4 (M + H)	3.89
2515		623.4 (M + H)	4.20
2516		629.2 (M + H)	4.15
2517		613.2 (M + H)	4.02
2518		528.2 (M + H)	4.03

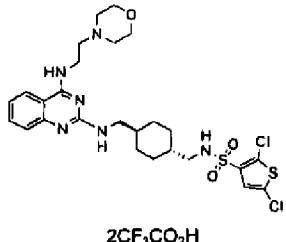
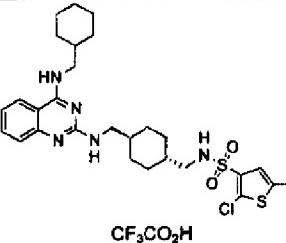
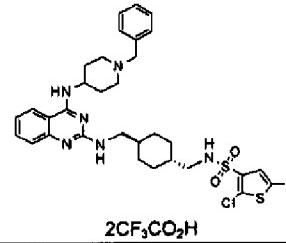
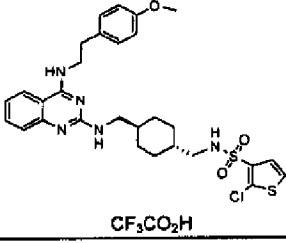
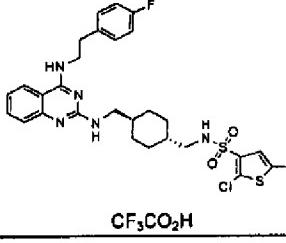
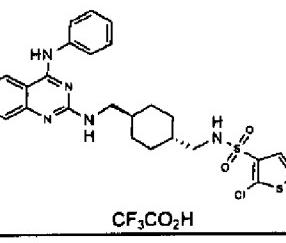
【表397】

(表のつづき)

2519	 <p><chem>CC1(C)CCCCC1Nc2nc3c(cc2[nH]3)C(=O)N4C[C@H](CS(=O)(=O)c5cc(Cl)sc5)CC[C@H]4C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	570.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.96
2520	 <p><chem>CC1(C)CCCCC1Nc2nc3c(cc2[nH]3)C(=O)N4C[C@H](CS(=O)(=O)c5cc(Cl)sc5)CC[C@H]4C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	611.0 ($\text{M} + \text{H}$)	3.69
2521	 <p><chem>CC1(C)CCCCC1Nc2nc3c(cc2[nH]3)C(=O)N4C[C@H](CS(=O)(=O)c5cc(Cl)sc5)CC[C@H]4C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	514.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.94
2522	 <p><chem>CC1(C)CCCCC1Nc2nc3c(cc2[nH]3)C(=O)N4C[C@H](CS(=O)(=O)c5cc6c(cc5[nH]6)N)CC[C@H]4C</chem></p> <p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	625.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.94
2523	 <p><chem>CC1(C)CCCCC1Nc2nc3c(cc2[nH]3)C(=O)N4C[C@H](CS(=O)(=O)c5cc(Cl)sc5)CC[C@H]4C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	558.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.96
2524	 <p><chem>CC1(C)CCCCC1Nc2nc3c(cc2[nH]3)C(=O)N4C[C@H](CS(=O)(=O)c5cc(Cl)sc5)CC[C@H]4C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	544.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.67

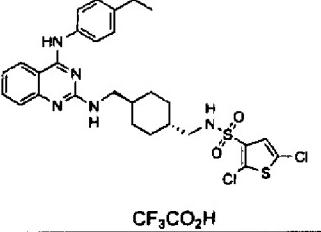
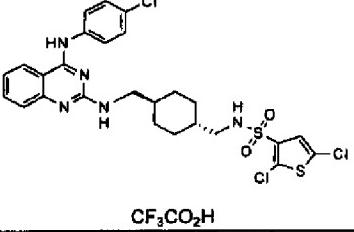
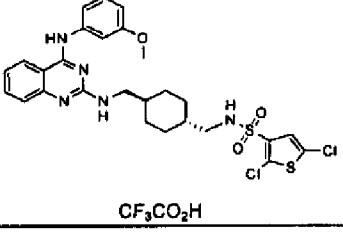
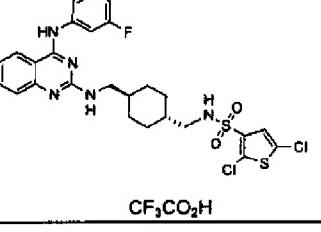
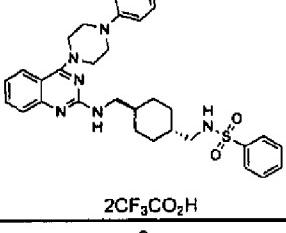
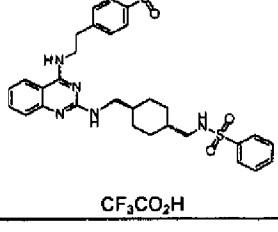
【表398】

(表のつづき)

2525		613.2 (M + H)	3.31
2526		596.2 (M + H)	4.69
2527		673.4 (M + H)	3.57
2528		634.4 (M + H)	4.41
2529		622.2 (M + H)	4.45
2530		576 (M + H)	4.25

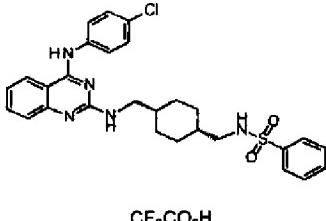
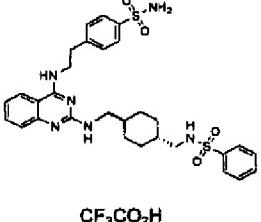
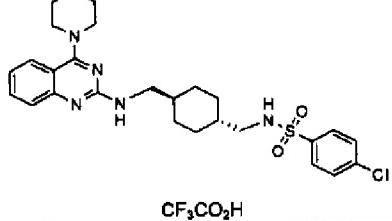
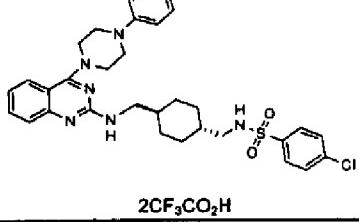
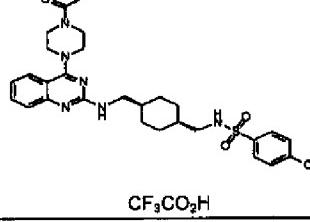
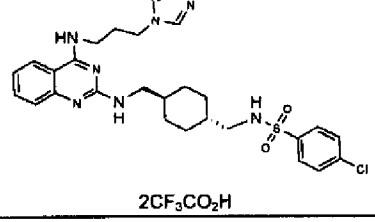
【表399】

(表のつづき)

2531		604.4 (M + H)	4.52
2532		610.2 (M + H)	4.40
2533		606.4 (M + H)	4.29
2534		594.2 (M + H)	4.27
2535		571.8 (M + H)	4.99
2536		609.8 (M + H)	4.43

【表400】

(表のつづき)

2537	 CF ₃ CO ₂ H	536.4 (M + H)	4.86
2538	 CF ₃ CO ₂ H	564.6 (M + H)	5.13
2539	 CF ₃ CO ₂ H	530.6 (M + H)	4.65
2540	 2CF ₃ CO ₂ H	605.6 (M + H)	5.21
2541	 CF ₃ CO ₂ H	571.6 (M + H)	4.45
2542	 2CF ₃ CO ₂ H	568.8 (M + H)	4.09

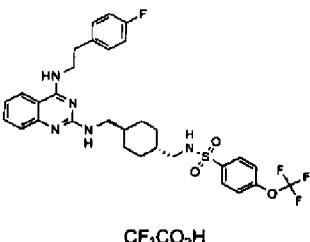
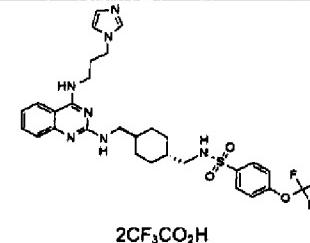
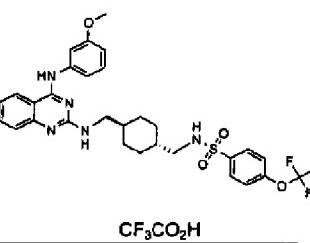
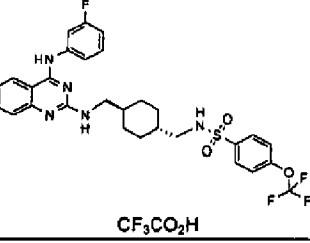
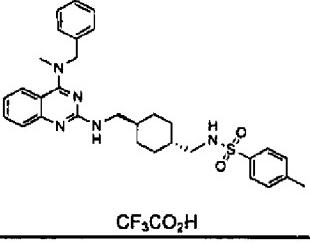
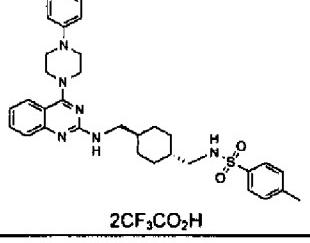
【表401】

(表のつづき)

2543		570.6 (M + H)	5.11
2544		629.6 (M + H)	4.37
2545		655.6 (M + H)	5.35
2546		621.8 (M + H)	4.63
2547		606.8 (M + H)	5.45
2548		644.6 (M + H)	5.21

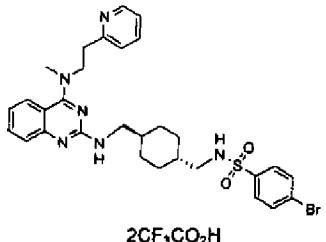
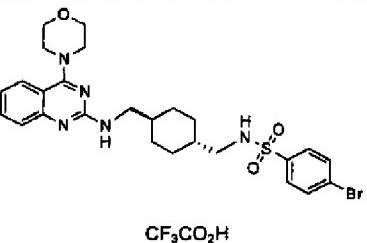
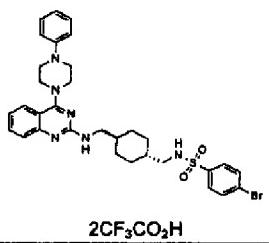
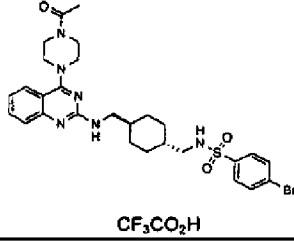
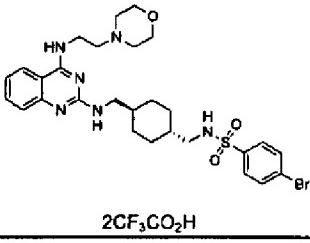
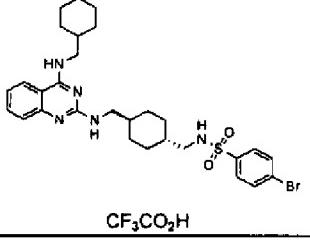
【表402】

(表のつづき)

2549		632.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.25
2550		618.6 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	4.29
2551		616.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.14
2552		604.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.13
2553		544.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.03
2554		585.6 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	5.13

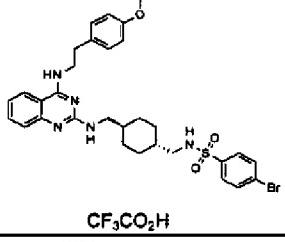
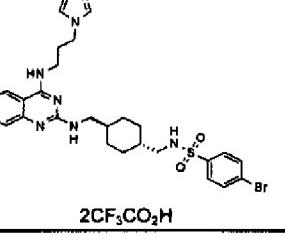
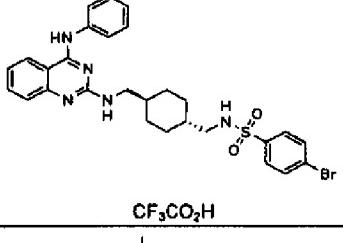
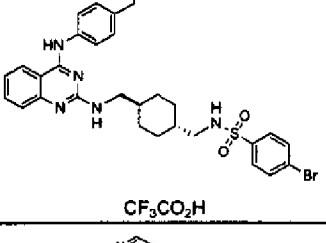
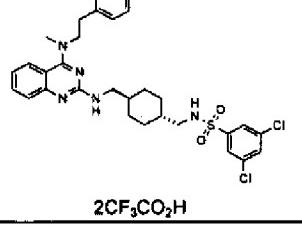
【表403】

(表のつづき)

2555		623.6 (M + H)	4.25
2556		574.6 (M + H)	4.73
2557		649.0 (M + H)	5.25
2558		615.0 (M + H)	4.51
2559		617.4 (M + H)	4.15
2560		600.6 (M + H)	5.37

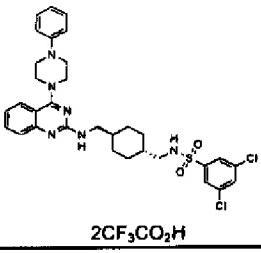
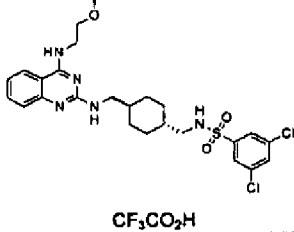
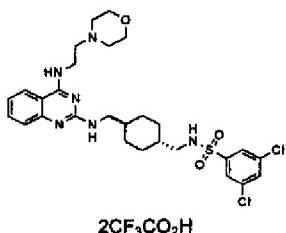
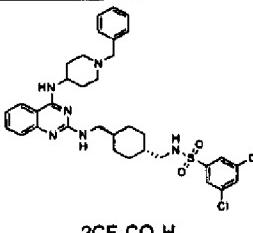
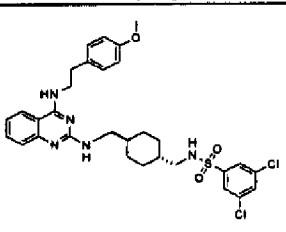
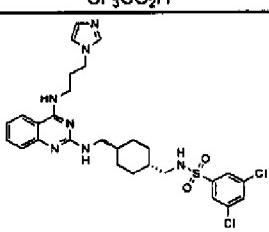
【表404】

(表のつづき)

2561		677.0 (M + H)	4.45
2562		638.6 (M + H)	5.18
2563		612.6 (M + H)	4.16
2564		580.0 (M + H)	5.01
2565		608.0 (M + H)	5.26
2566		613.6 (M + H)	4.44

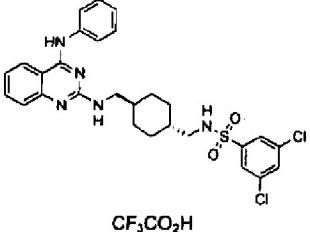
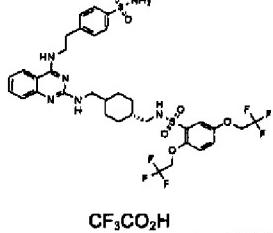
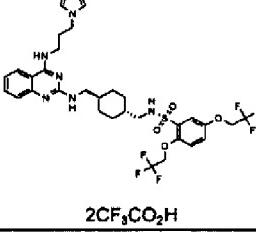
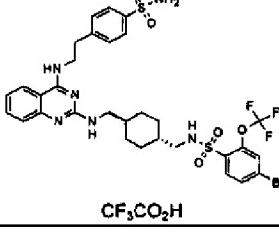
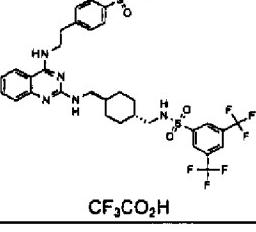
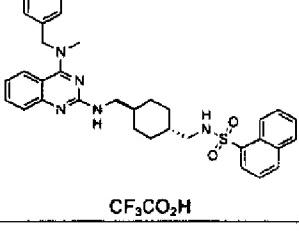
【表405】

(表のつづき)

2567		639.6 (M + H)	5.48
2568		552.6 (M + H)	4.92
2569		607.8 (M + H)	4.33
2570		667.4 (M + H)	4.67
2571		628.6 (M + H)	5.29
2572		602.6 (M + H)	4.35

【表406】

(表のつづき)

2573		570.6 (M + H)	5.23
2574		805.4 (M + H)	4.91
2575		730.8 (M + H)	4.47
2576		771.6 (M + H)	4.93
2577		745.6 (M + H)	5.01
2578		580.8 (M + H)	5.18

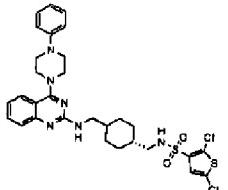
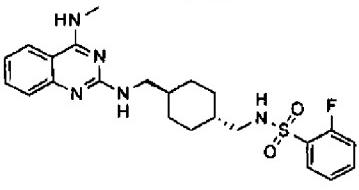
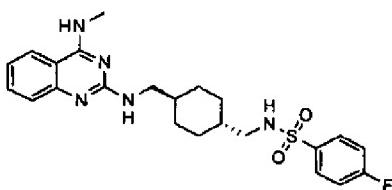
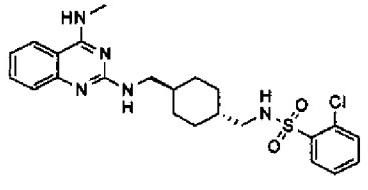
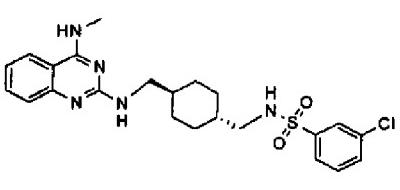
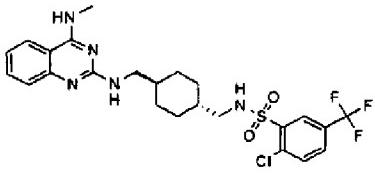
【表407】

(表のつづき)

2579		621.8 (M + H)	5.27
2580		587.6 (M + H)	4.51
2581		584.6 (M + H)	4.21
2582		582.8 (M + H)	5.03
2583		653.8 (M + H)	4.90
2584		604.6 (M + H)	5.33

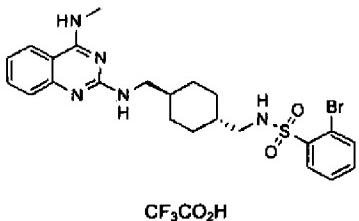
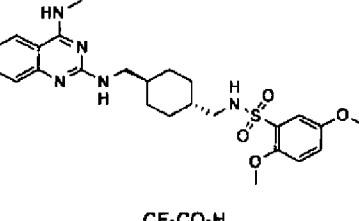
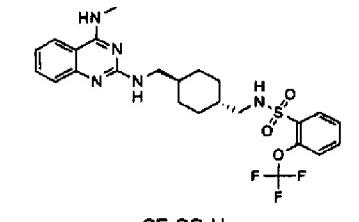
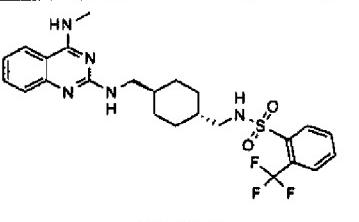
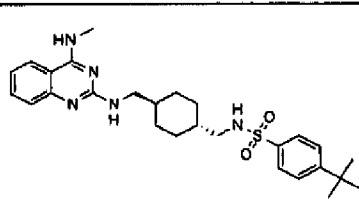
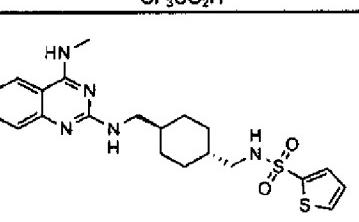
【表408】

(表のつづき)

2585		645.6 (M + H)	5.41
2586		458.6 (M + H)	4.39
2587		458.6 (M + H)	4.40
2588		474.6 (M + H)	4.39
2589		474.6 (M + H)	4.58
2590		542.6 (M + H)	4.79

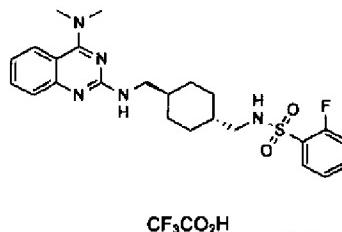
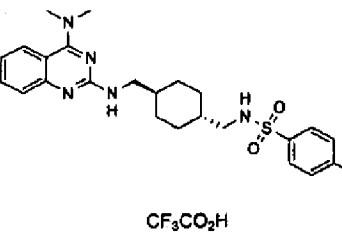
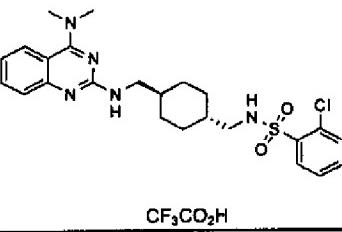
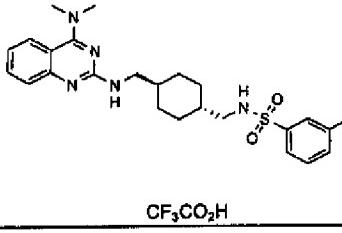
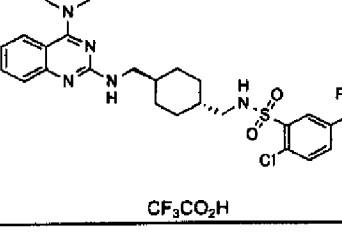
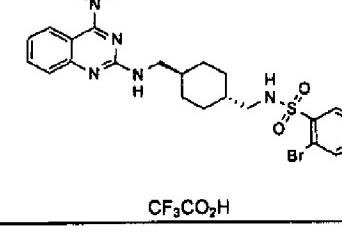
【表409】

(表のつづき)

2591		518.6 (M + H)	4.51
2592		500.8 (M + H)	4.33
2593		524.6 (M + H)	4.61
2594		508.6 (M + H)	4.57
2595		496.8 (M + H)	4.87
2596		446.8 (M + H)	4.29

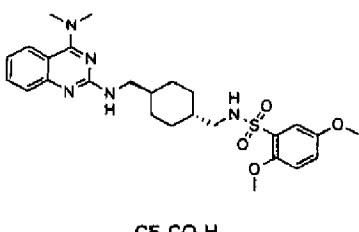
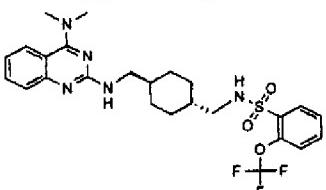
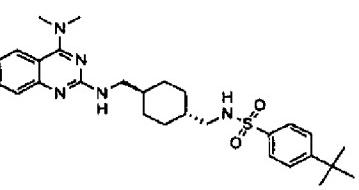
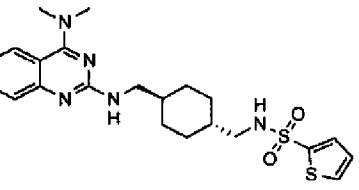
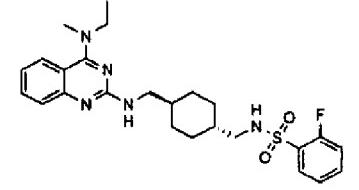
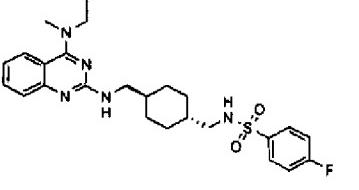
【表410】

(表のつづき)

2597		472.8 (M + H)	4.47
2598		472.8 (M + H)	4.53
2599		488.6 (M + H)	4.55
2600		487.6 (M + H)	4.65
2601		556.6 (M + H)	4.91
2602		532.4 (M + H)	4.61

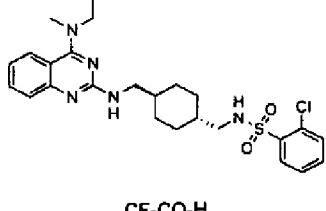
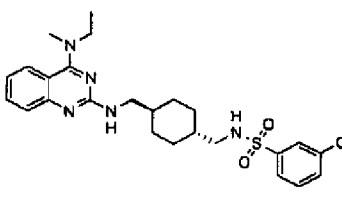
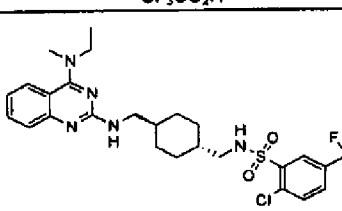
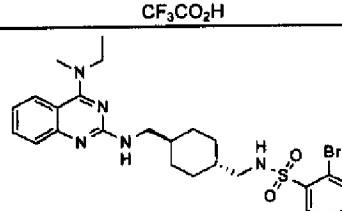
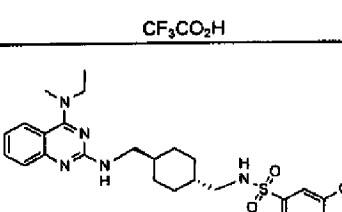
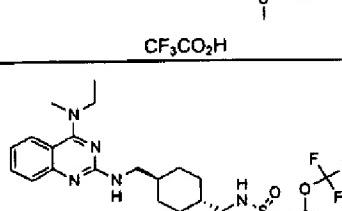
【表411】

(表のつづき)

2603	 CF ₃ CO ₂ H	514.8 (M + H)	4.43
2604	 CF ₃ CO ₂ H	538.6 (M + H)	4.80
2605	 CF ₃ CO ₂ H	510.6 (M + H)	5.00
2606	 CF ₃ CO ₂ H	460.6 (M + H)	4.40
2607	 CF ₃ CO ₂ H	486.6 (M + H)	4.60
2608	 CF ₃ CO ₂ H	484.6 (M + H)	4.64

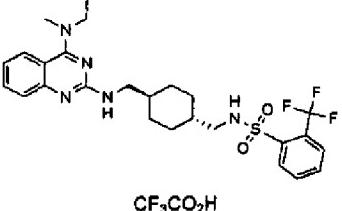
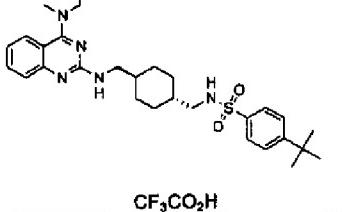
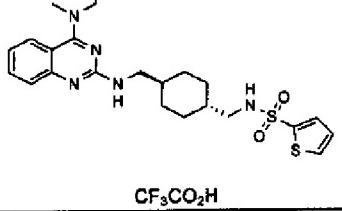
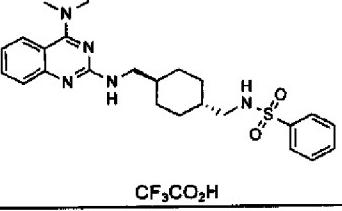
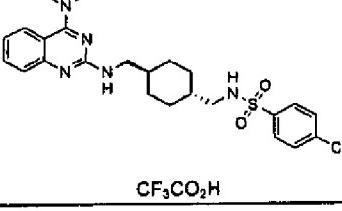
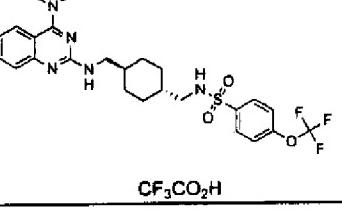
【表412】

(表のつづき)

2609		503.6 (M + H)	4.74
2610		502.6 (M + H)	4.86
2611		570.8 (M + H)	5.00
2612		546.0 (M + H)	4.80
2613		528.8 (M + H)	4.63
2614		552.8 (M + H)	4.90

【表413】

(表のつづき)

2615		536.6 (M + H)	4.82
2616		524.8 (M + H)	5.07
2617		474.6 (M + H)	4.55
2618		468.4 (M + H)	4.59
2619		502.6 (M + H)	4.81
2620		552.8 (M + H)	4.94

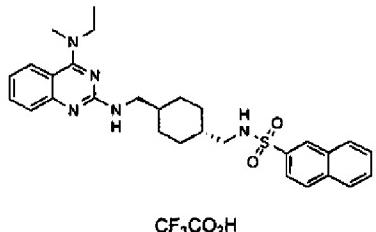
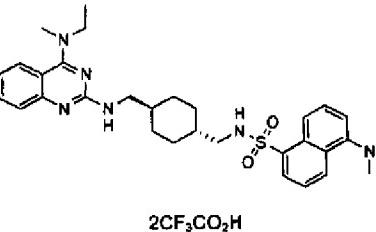
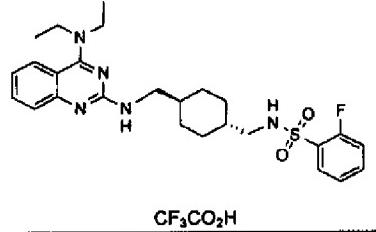
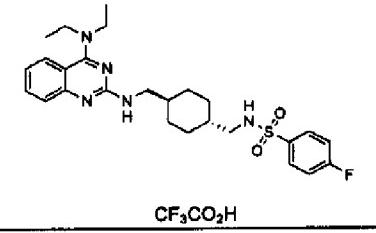
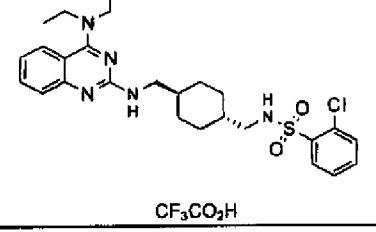
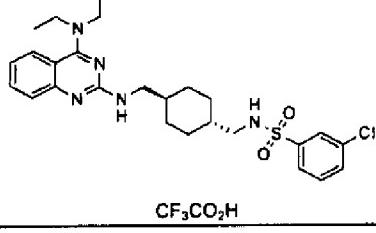
【表414】

(表のつづき)

2621		482.6 (M + H)	4.73
2622		546.6 (M + H)	4.85
2623		536.4 (M + H)	5.08
2624		630.4 (M + H)	5.11
2625		604.6 (M + H)	5.16
2626		518.6 (M + H)	4.75

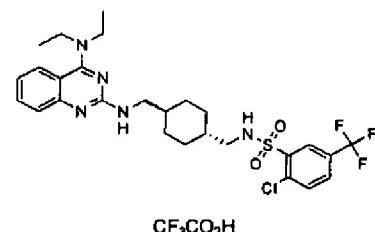
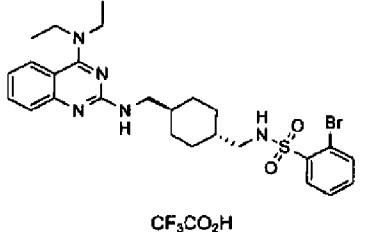
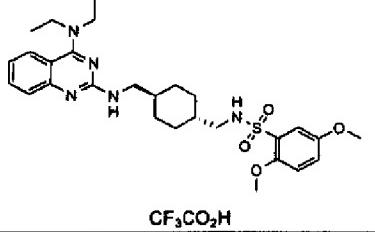
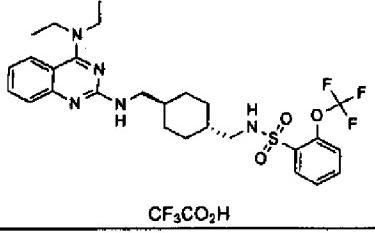
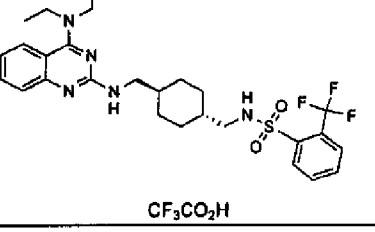
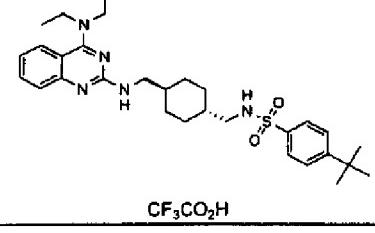
【表415】

(表のつづき)

2627		518.6 (M + H)	4.91
2628		561.6 (M + H)	4.61
2629		500.8 (M + H)	4.75
2630		500.2 (M + H)	4.85
2631		516.6 (M + H)	4.81
2632		516.6 (M + H)	4.95

【表416】

(表のつづき)

2633		584.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.18
2634		560.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.87
2635		542.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.80
2636		566.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.01
2637		550.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.95
2638		538.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.20

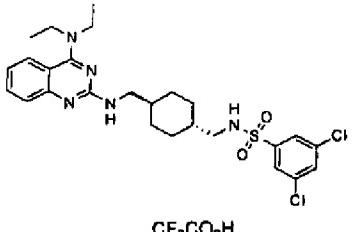
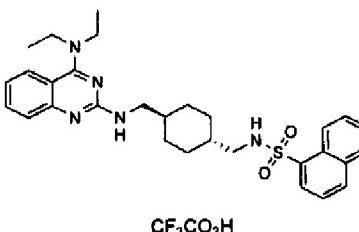
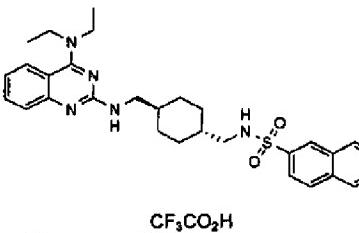
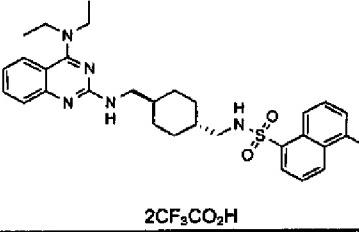
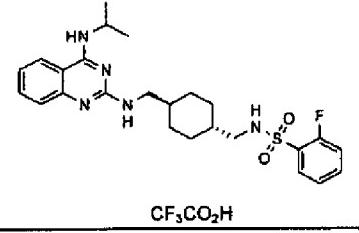
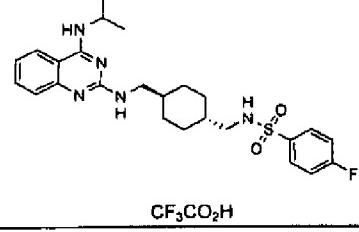
【表417】

(表のつづき)

2639	<p><chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N3C(C)C[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccsc5)CC[C@H]4C3</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	488.6 (M + H)	4.65
2640	<p><chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N3C(C)C[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccccc5)CC[C@H]4C3</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	482.6 (M + H)	4.73
2641	<p><chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N3C(C)C[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccc(Cl)cc5)CC[C@H]4C3</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	516.8 (M + H)	4.97
2642	<p><chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N3C(C)C[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccc(O(F)(F)F)cc5)CC[C@H]4C3</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	566.6 (M + H)	5.12
2643	<p><chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N3C(C)C[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5ccccc5)CC[C@H]4C3</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	496.8 (M + H)	4.89
2644	<p><chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N3C(C)C[C@H]4[C@H](CS(=O)(=O)c5cc(Br)cc5)CC[C@H]4C3</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	560.0 (M + H)	4.98

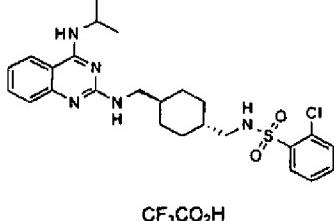
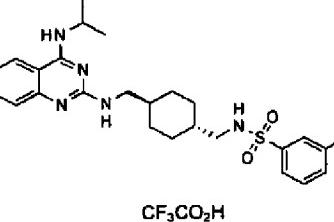
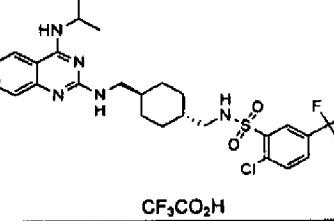
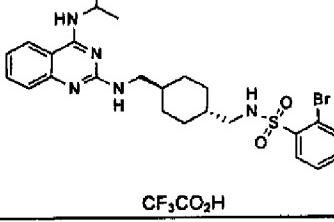
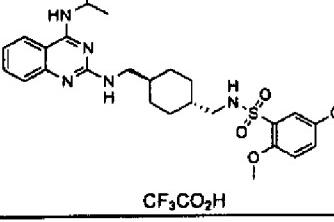
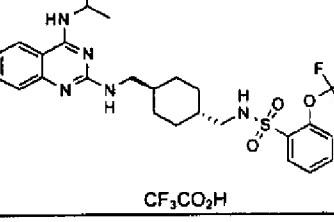
【表418】

(表のつづき)

2645	 CF ₃ CO ₂ H	550.6 (M + H)	5.21
2646	 CF ₃ CO ₂ H	532.6 (M + H)	4.99
2647	 CF ₃ CO ₂ H	532.6 (M + H)	5.03
2648	 2CF ₃ CO ₂ H	575.8 (M + H)	4.80
2649	 CF ₃ CO ₂ H	486.6 (M + H)	4.64
2650	 CF ₃ CO ₂ H	486.6 (M + H)	4.66

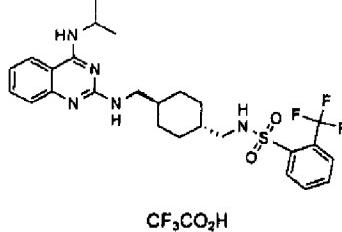
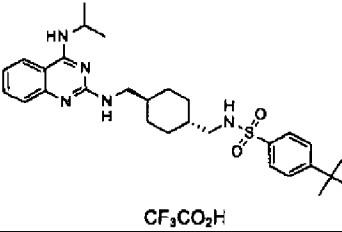
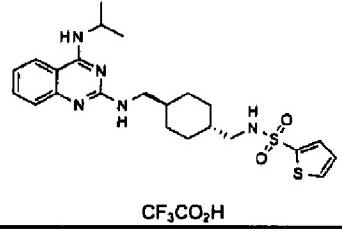
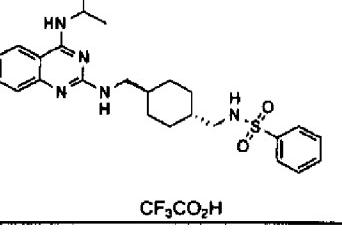
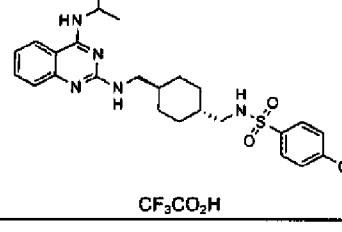
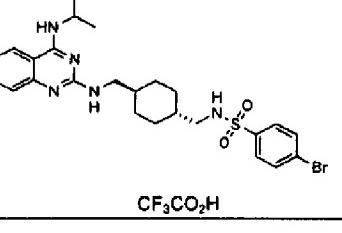
【表419】

(表のつづき)

2651		502.6 (M + H)	4.72
2652		502.6 (M + H)	4.87
2653		570.6 (M + H)	5.03
2654		546.6 (M + H)	4.77
2655		528.8 (M + H)	4.68
2656		552.8 (M + H)	4.89

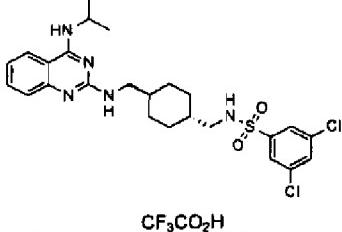
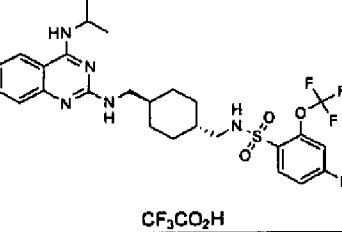
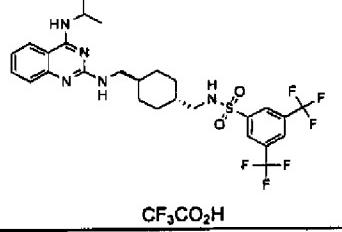
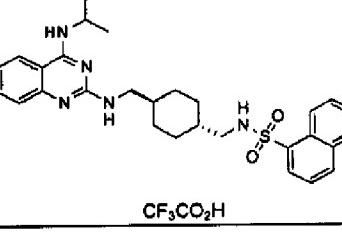
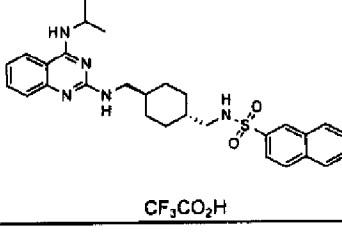
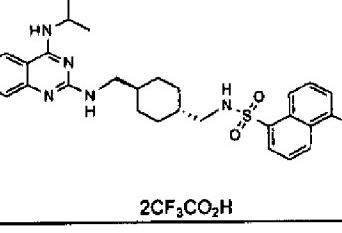
【表420】

(表のつづき)

2657		536.6 (M + H)	4.85
2658		524.8 (M + H)	5.15
2659		474.8 (M + H)	4.63
2660		468.4 (M + H)	4.61
2661		502.6 (M + H)	4.86
2662		546.6 (M + H)	4.64

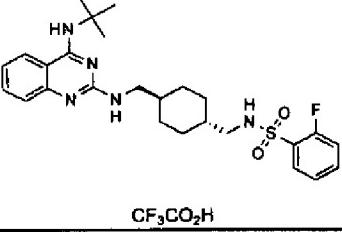
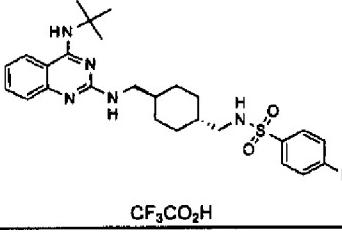
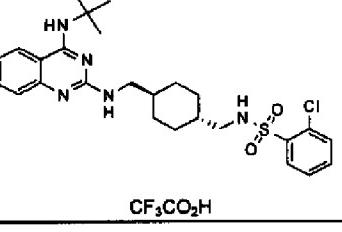
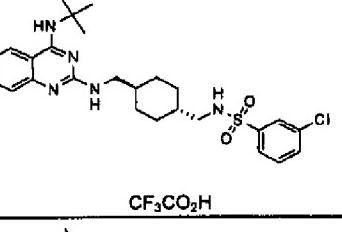
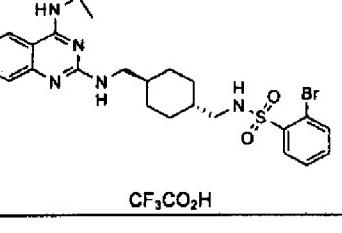
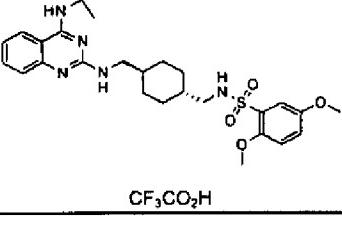
【表421】

(表のつづき)

2663	 <p><chem>CCN1C=NC2=C1C(=O)N(CCC3CCCCC3)C(N[C@@H](CS(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4)C)C2</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	536.4 (M + H)	4.81
2664	 <p><chem>CCN1C=NC2=C1C(=O)N(CCC3CCCCC3)C(N[C@@H](CS(=O)(=O)c4cc(F)c(F)cc4)C)C2</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	630.4 (M + H)	4.85
2665	 <p><chem>CCN1C=NC2=C1C(=O)N(CCC3CCCCC3)C(N[C@@H](CS(=O)(=O)c4cc(F)c(F)cc4)C)C2</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	604.6 (M + H)	4.87
2666	 <p><chem>CCN1C=NC2=C1C(=O)N(CCC3CCCCC3)C(N[C@@H](CS(=O)(=O)c1cc2ccccc2cc1)C)C2</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	518.6 (M + H)	4.67
2667	 <p><chem>CCN1C=NC2=C1C(=O)N(CCC3CCCCC3)C(N[C@@H](CS(=O)(=O)c1cc2ccccc2cc1)C)C2</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	518.6 (M + H)	4.90
2668	 <p><chem>CCN1C=NC2=C1C(=O)N(CCC3CCCCC3)C(N[C@@H](CS(=O)(=O)c1ccc2cc(N)cc2cc1)C)C2</chem></p> <p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	561.6 (M + H)	4.64

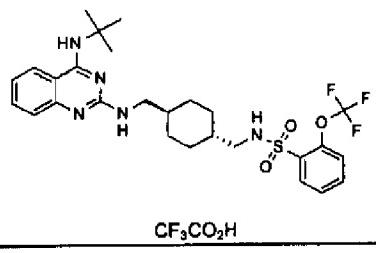
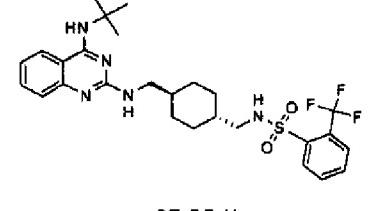
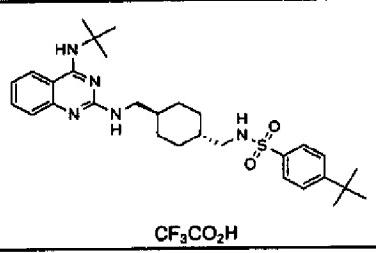
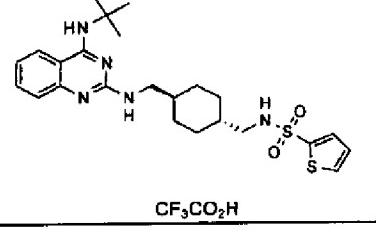
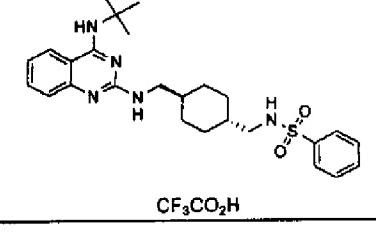
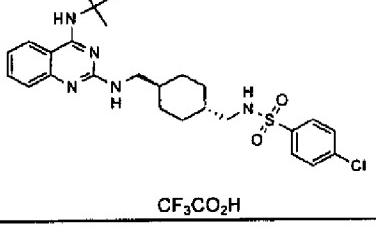
【表422】

(表のつづき)

2669		500.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.73
2670		500.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.74
2671		516.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.89
2672		516.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.93
2673		560.0 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.89
2674		542.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.76

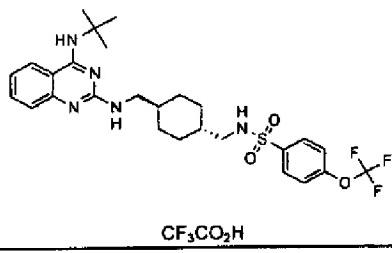
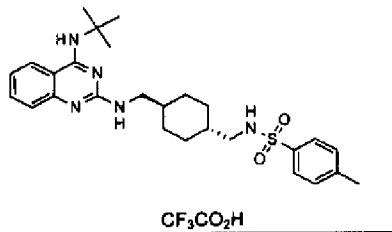
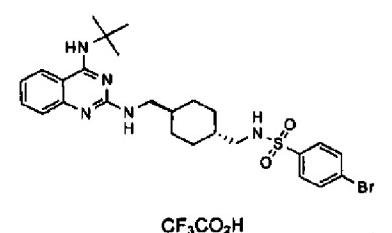
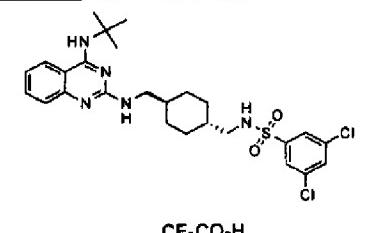
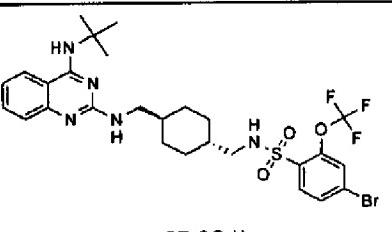
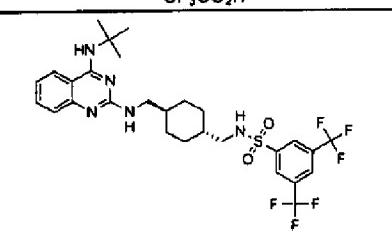
【表423】

(表のつづき)

2675		566.6 (M + H)	5.03
2676		550.8 (M + H)	4.96
2677		538.8 (M + H)	5.25
2678		488.6 (M + H)	4.67
2679		482.4 (M + H)	4.71
2680		516.6 (M + H)	4.95

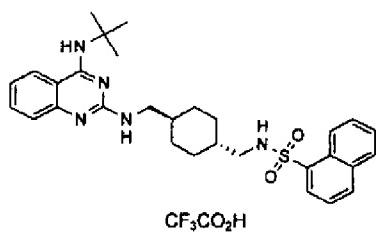
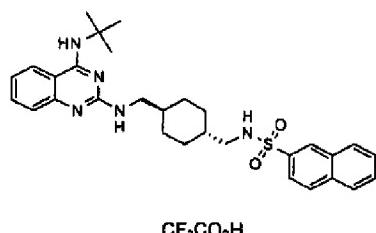
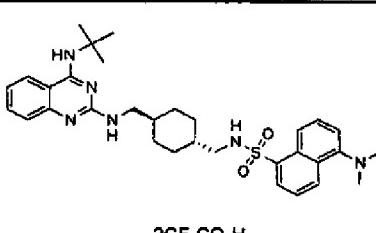
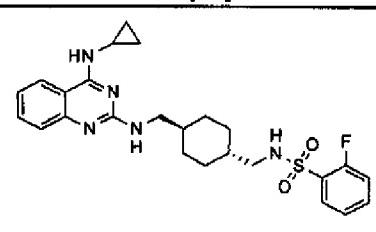
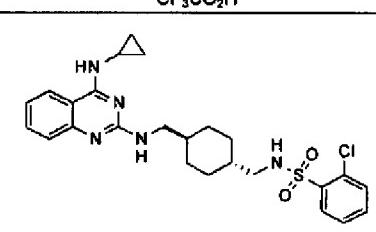
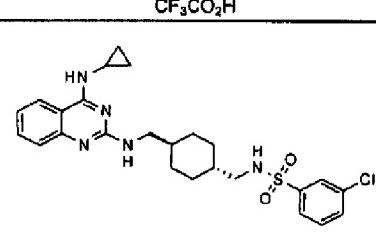
【表424】

(表のつづき)

2681		566.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.07
2682		496.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.83
2683		560.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.01
2684		550.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.07
2685		644.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.29
2686		618.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.25

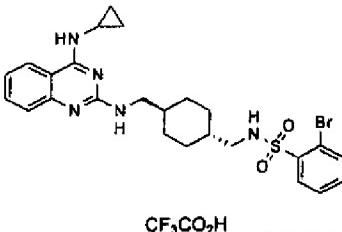
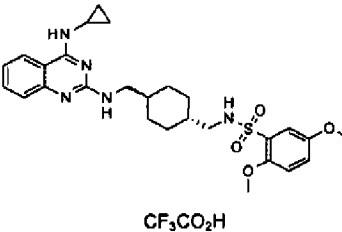
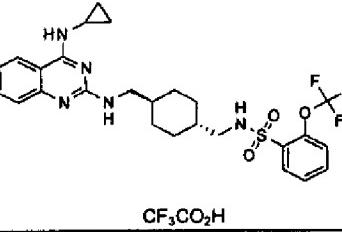
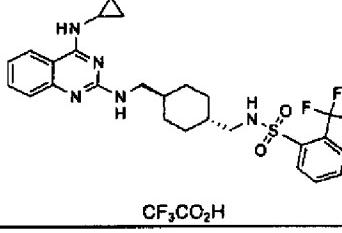
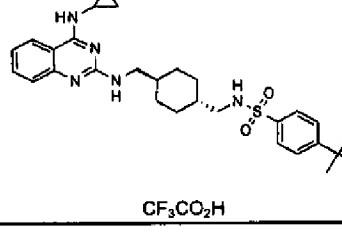
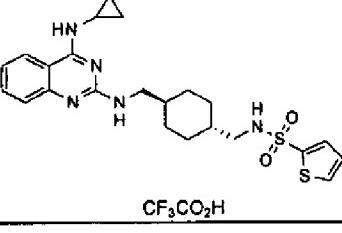
【表425】

(表のつづき)

2687		532.6 (M + H)	5.01
2688		532.6 (M + H)	5.04
2689		575.8 (M + H)	4.75
2690		484.6 (M + H)	4.51
2691		500.8 (M + H)	4.59
2692		500.8 (M + H)	4.71

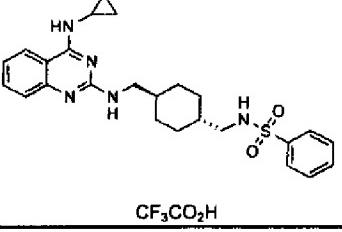
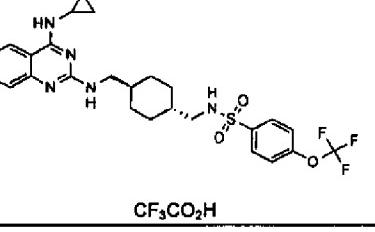
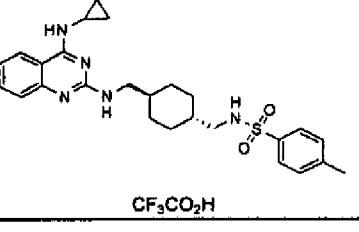
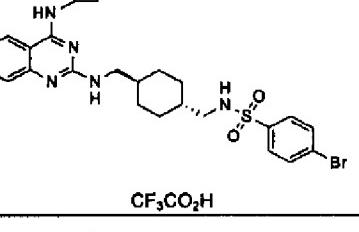
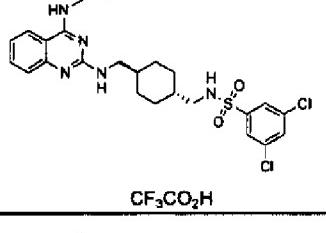
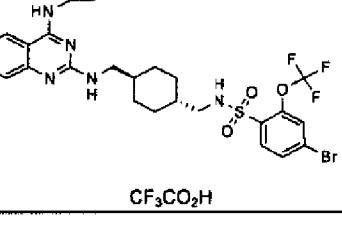
【表426】

(表のつづき)

2693		544.6 (M + H)	4.63
2694		526.8 (M + H)	4.55
2695		550.6 (M + H)	4.79
2696		534.6 (M + H)	4.69
2697		522.4 (M + H)	5.03
2698		472.8 (M + H)	4.43

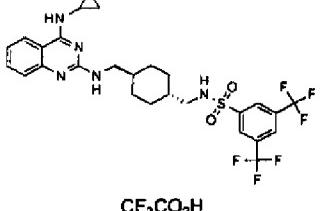
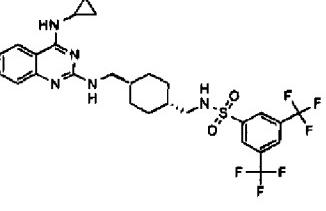
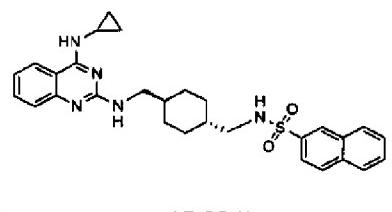
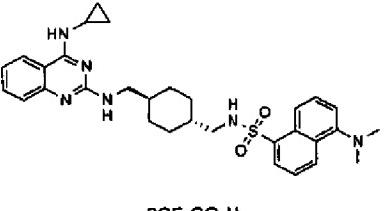
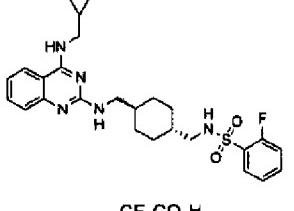
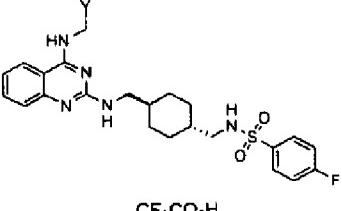
【表427】

(表のつづき)

2699		466.6 (M + H)	4.50
2700		550.6 (M + H)	4.87
2701		480.6 (M + H)	4.65
2702		544.6 (M + H)	4.75
2703		534.6 (M + H)	4.90
2704		628.6 (M + H)	5.08

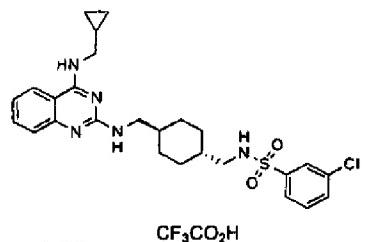
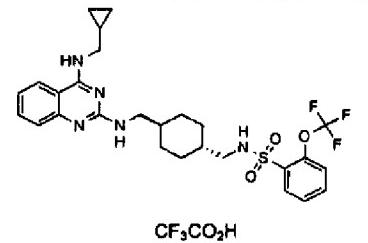
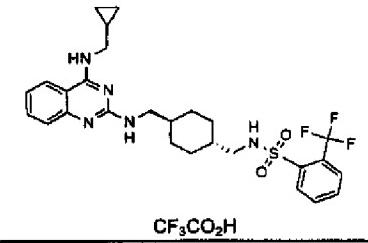
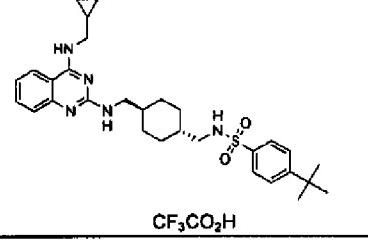
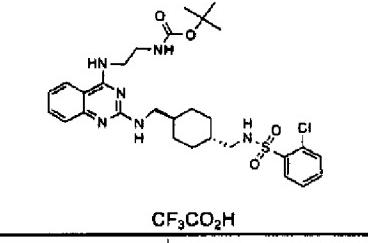
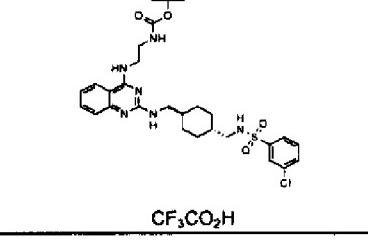
【表428】

(表のつづき)

2705		602.6 (M + H)	5.10
2706		516.8 (M + H)	4.71
2707		516.8 (M + H)	4.81
2708		559.6 (M + H)	4.50
2709		498.8 (M + H)	4.64
2710		498.8 (M + H)	4.73

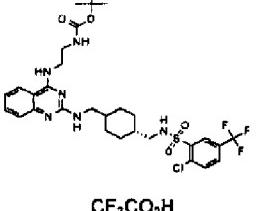
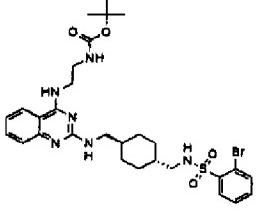
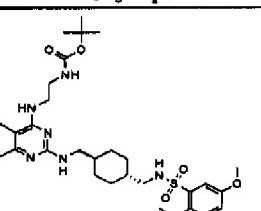
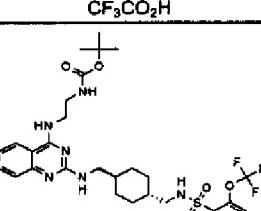
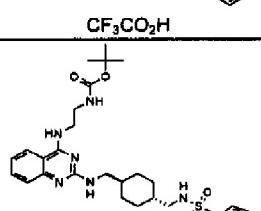
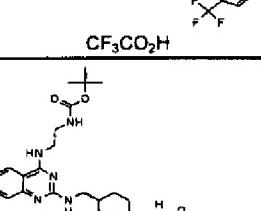
【表429】

(表のつづき)

2711		514.8 (M + H)	4.87
2712		564.6 (M + H)	4.93
2713		548.6 (M + H)	4.87
2714		536.6 (M + H)	5.19
2715		603.8 (M + H)	4.76
2716		603.4 (M + H)	4.87

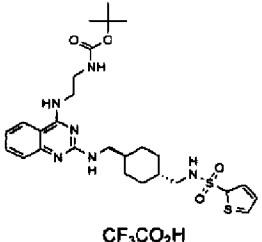
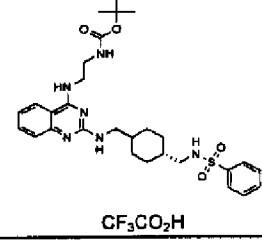
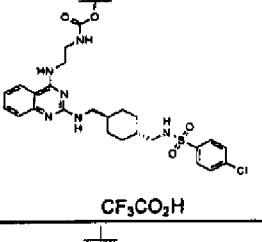
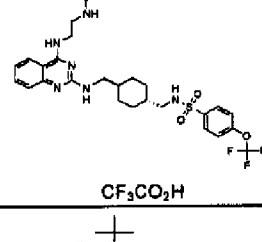
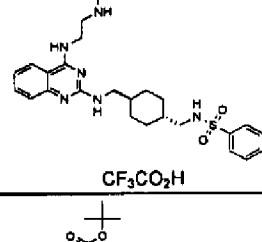
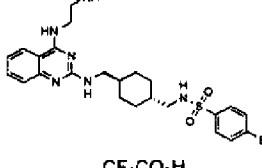
【表430】

(表のつづき)

2717		671.6 (M + H)	5.05
2718		647.6 (M + H)	4.79
2719		629.8 (M + H)	4.67
2720		653.8 (M + H)	4.91
2721		637.8 (M + H)	4.85
2722		625.8 (M + H)	5.14

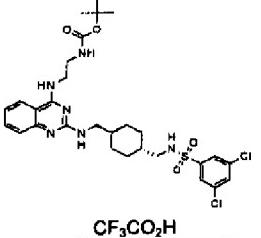
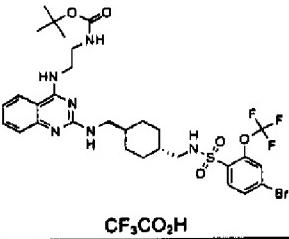
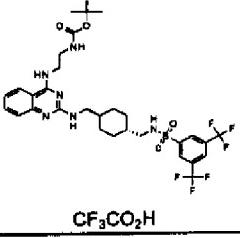
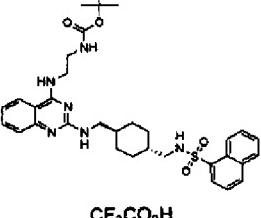
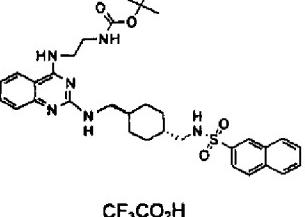
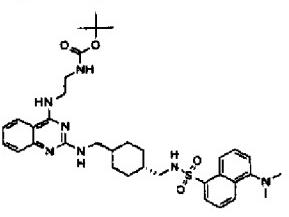
【表431】

(表のつづき)

2723		575.6 (M + H)	4.63
2724		569.8 (M + H)	4.66
2725		603.8 (M + H)	4.88
2726		653.8 (M + H)	5.01
2727		583.8 (M + H)	4.77
2728		647 (M + H)	4.92

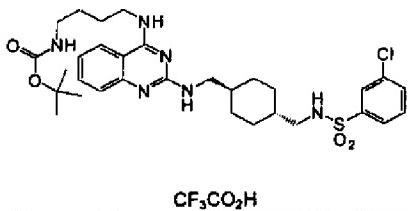
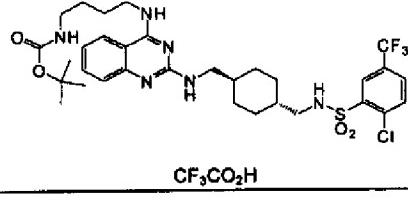
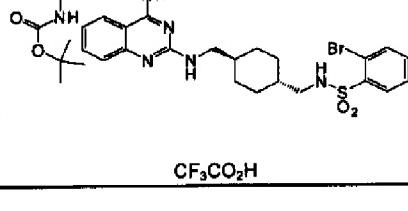
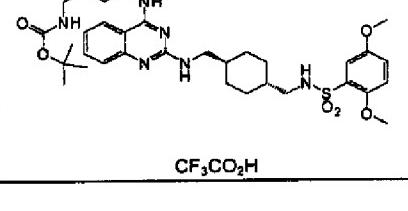
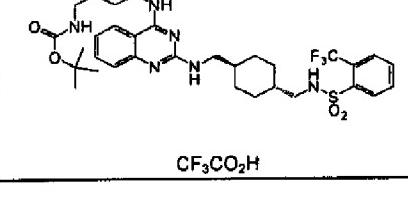
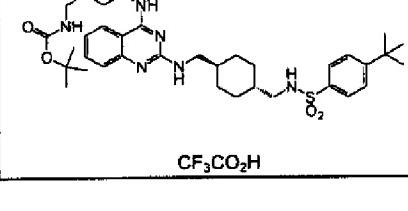
【表432】

(表のつづき)

2729		637.8 (M + H)	5.13
2730		731.6 (M + H)	5.19
2731		705.8 (M + H)	5.22
2732		619.8 (M + H)	4.91
2733		619.8 (M + H)	4.93
2734		663.0 (M + H)	4.67

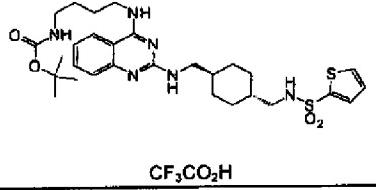
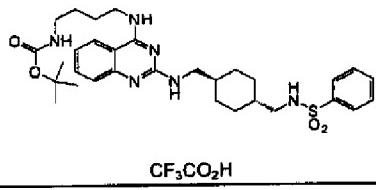
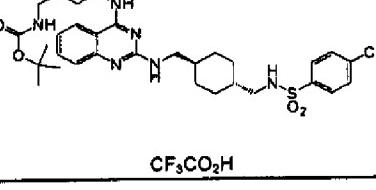
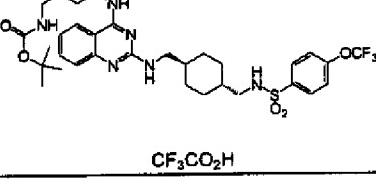
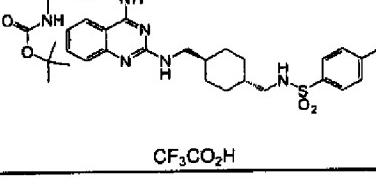
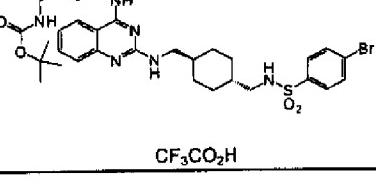
【表433】

(表のつづき)

2735		631.8 (M + H)	5.01
2736		699.0 (M + H)	5.19
2737		675.8 (M + H)	4.95
2738		657.8 (M + H)	4.81
2739		665.8 (M + H)	4.97
2740		653.8 (M + H)	5.27

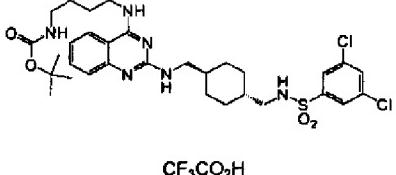
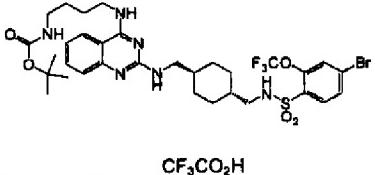
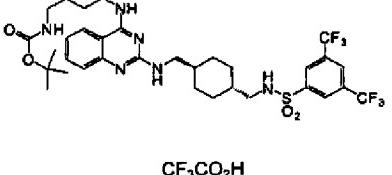
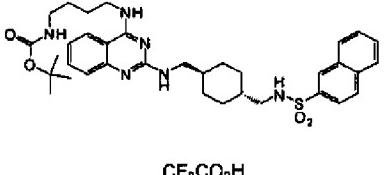
【表434】

(表のつづき)

2741	 <chem>*C1(C(=O)NCCc2cc(*)nc3c2N(C)C(=O)N3Cc4ccccc4S(=O)(=O)c5ccsc5)N1Cc6ccccc6</chem>	603.4 (M + H)	4.77
2742	 <chem>*C1(C(=O)NCCc2cc(*)nc3c2N(C)C(=O)N3Cc4ccccc4S(=O)(=O)c5ccccc5)N1Cc6ccccc6</chem>	597.8 (M + H)	4.79
2743	 <chem>*C1(C(=O)NCCc2cc(*)nc3c2N(C)C(=O)N3Cc4ccccc4S(=O)(=O)c5cc(Cl)cc5)N1Cc6ccccc6</chem>	631.8 (M + H)	5.02
2744	 <chem>*C1(C(=O)NCCc2cc(*)nc3c2N(C)C(=O)N3Cc4ccccc4S(=O)(=O)c5cc(OCC(F)(F)F)cc5)N1Cc6ccccc6</chem>	681.8 (M + H)	5.14
2745	 <chem>*C1(C(=O)NCCc2cc(*)nc3c2N(C)C(=O)N3Cc4ccccc4S(=O)(=O)c5cc(C)c5)N1Cc6ccccc6</chem>	611.8 (M + H)	4.93
2746	 <chem>*C1(C(=O)NCCc2cc(*)nc3c2N(C)C(=O)N3Cc4ccccc4S(=O)(=O)c5cc(Br)cc5)N1Cc6ccccc6</chem>	675.0 (M + H)	5.05

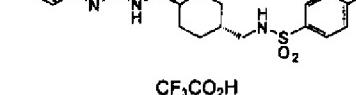
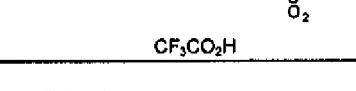
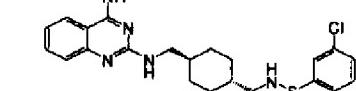
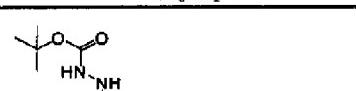
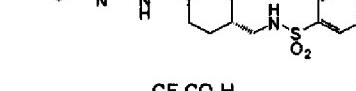
【表435】

(表のつづき)

2747		665.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.29
2748		759.6 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.31
2749		733.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.36
2750		647.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.05
2751		647.8 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	5.08
2752		691.0 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	4.89

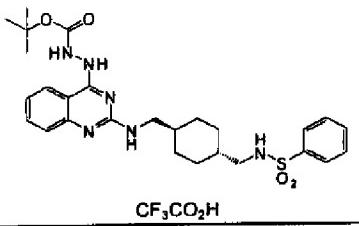
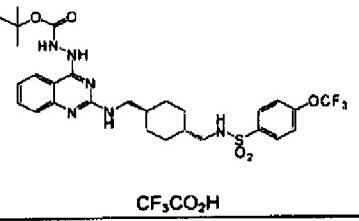
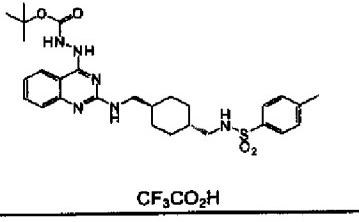
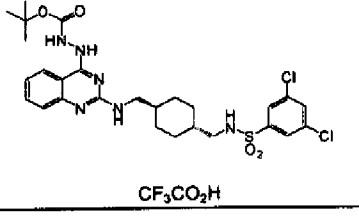
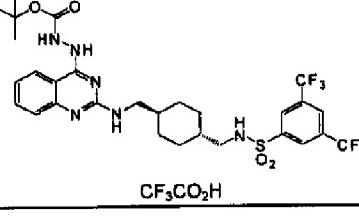
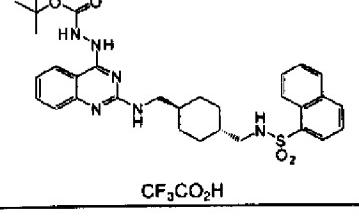
【表436】

(表のつづき)

2753	 <p><chem>*C(=O)Nc1nc2ccccc2[nH]1Cc3CCCC(C)c4cc(*)S(=O)(=O)c5cc(F)cc5N4C(=O)OC(C)C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	559.6 ($\text{M} + \text{H}$)	4.51
2754	 <p><chem>*C(=O)Nc1nc2ccccc2[nH]1Cc3CCCC(C)c4cc(*)S(=O)(=O)c5cc(Cl)cc5N4C(=O)OC(C)C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	575.6 ($\text{M} + \text{H}$)	4.57
2755	 <p><chem>*C(=O)Nc1nc2ccccc2[nH]1Cc3CCCC(C)c4cc(*)S(=O)(=O)c5cc(Cl)cc5N4C(=O)OC(C)C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	575.6 ($\text{M} + \text{H}$)	4.69
2756	 <p><chem>*C(=O)Nc1nc2ccccc2[nH]1Cc3CCCC(C)c4cc(*)S(=O)(=O)c5cc(Br)cc5N4C(=O)OC(C)C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	619.6 ($\text{M} + \text{H}$)	4.63
2757	 <p><chem>*C(=O)Nc1nc2ccccc2[nH]1Cc3CCCC(C)c4cc(*)S(=O)(=O)c5cc(C(=O)OC(F)(F)F)cc5N4C(=O)OC(C)C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	625.8 ($\text{M} + \text{H}$)	4.72
2758	 <p><chem>*C(=O)Nc1nc2ccccc2[nH]1Cc3CCCC(C)c4cc(*)S(=O)(=O)c5cc(C(F)(F)F)cc5N4C(=O)OC(C)C</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	609.8 ($\text{M} + \text{H}$)	4.67

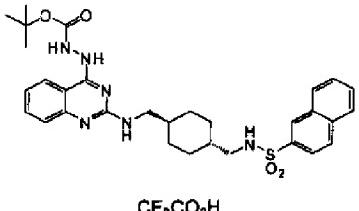
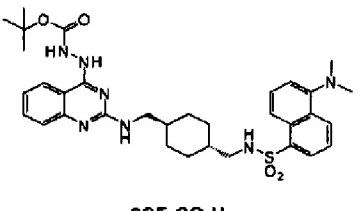
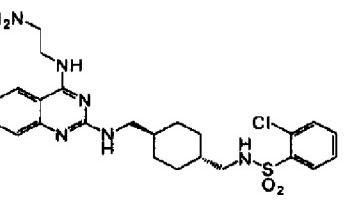
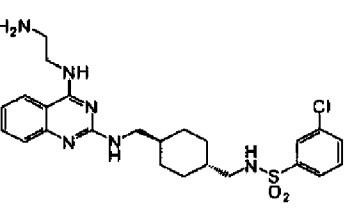
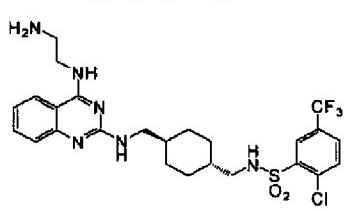
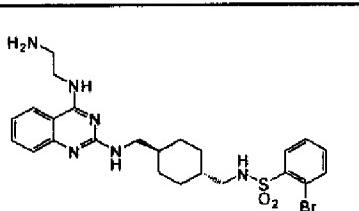
【表437】

(表のつづき)

2759		541.8 (M + H)	4.45
2760		625.8 (M + H)	4.38
2761		555.8 (M + H)	4.57
2762		609.8 (M + H)	4.94
2763		677.8 (M + H)	5.05
2764		591.6 (M + H)	4.73

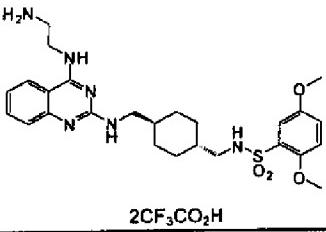
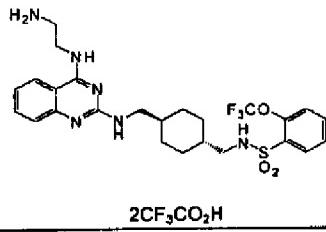
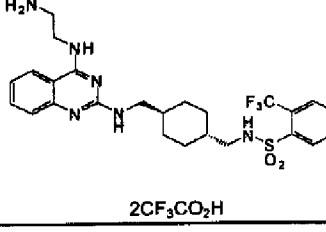
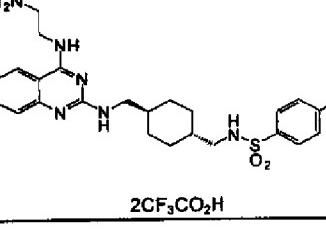
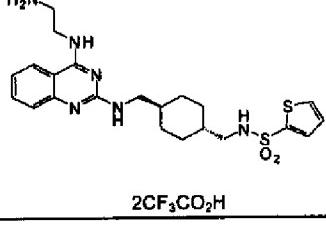
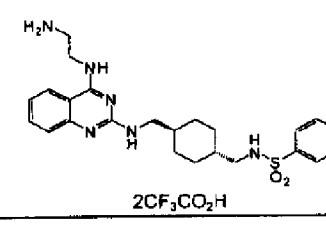
【表438】

(表のつづき)

2765		591.6 (M + H)	4.75
2766		635.0 (M + H)	4.47
2767		503.6 (M + H)	3.83
2768		503.6 (M + H)	3.99
2769		571.6 (M + H)	4.16
2770		547.6 (M + H)	3.85

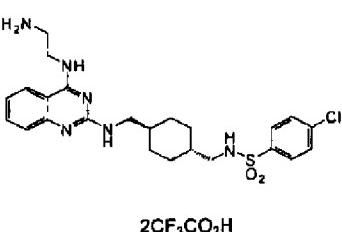
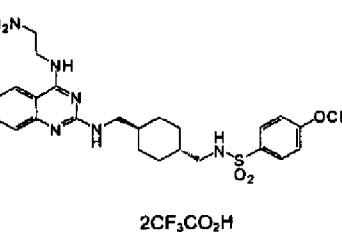
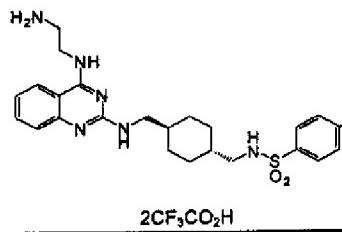
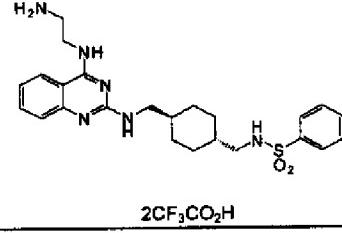
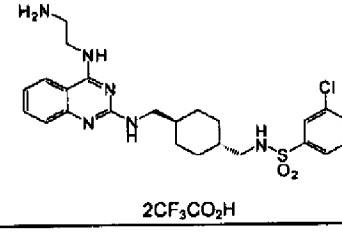
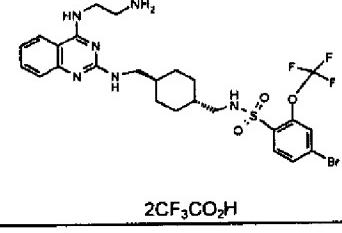
【表439】

(表のつづき)

2771	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	529.6 (M + H)	3.75
2772	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	553.8 (M + H)	3.99
2773	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	537.6 (M + H)	3.93
2774	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	525.8 (M + H)	4.22
2775	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	475.6 (M + H)	3.64
2776	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	469.6 (M + H)	3.71

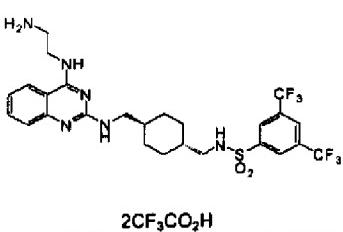
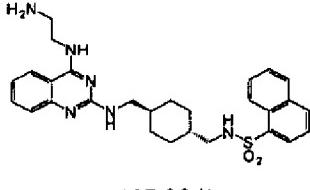
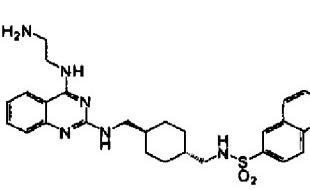
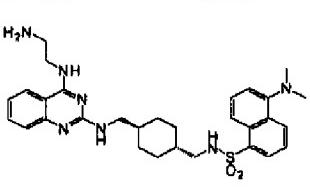
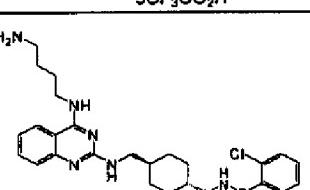
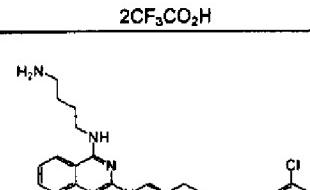
【表440】

(表のつづき)

2777		503.6 (M + H)	3.97
2778		553.8 (M + H)	4.17
2779		483.4 (M + H)	3.87
2780		547.6 (M + H)	4.04
2781		537.4 (M + H)	4.23
2782		631.6 (M + H)	4.23

【表441】

(表のつづき)

2783	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	605.8 (M + H)	4.41
2784	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	519.6 (M + H)	4.01
2785	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	519.6 (M + H)	4.07
2786	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	562.6 (M + H)	3.77
2787	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	531.6 (M + H)	3.90
2788	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	531.6 (M + H)	4.04

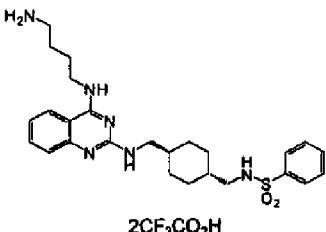
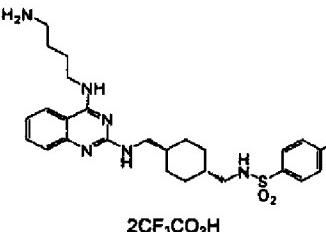
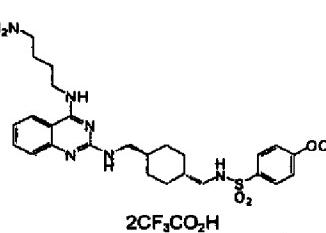
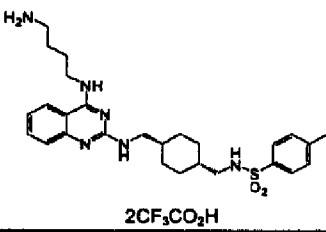
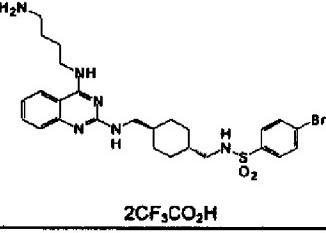
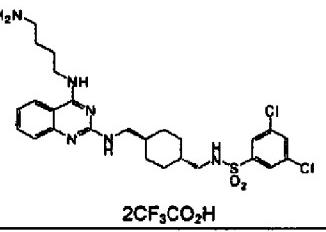
【表442】

(表のつづき)

2789	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	599.6 ($\text{M} + \text{H}$)	4.24
2790	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	575.0 ($\text{M} + \text{H}$)	3.95
2791	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	557.6 ($\text{M} + \text{H}$)	3.86
2792	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	565.6 ($\text{M} + \text{H}$)	4.03
2793	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	554 ($\text{M} + \text{H}$)	4.29
2794	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	503.6 ($\text{M} + \text{H}$)	3.78

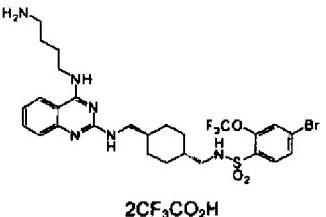
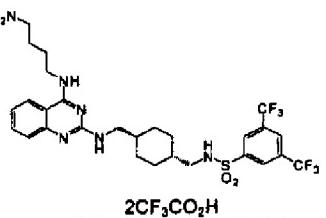
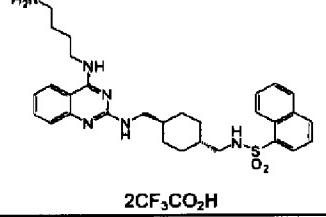
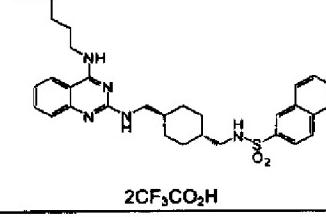
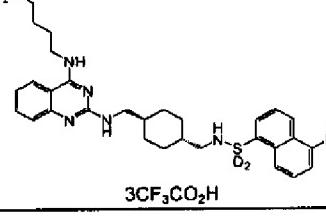
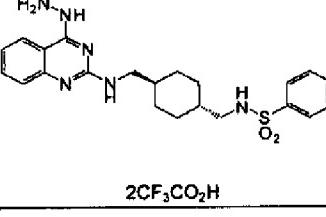
【表443】

(表のつづき)

2795		497.6 (M + H)	3.83
2796		531.6 (M + H)	4.05
2797		582.0 (M + H)	4.23
2798		511 (M + H)	3.95
2799		575.6 (M + H)	4.10
2800		565.0 (M + H)	4.32

【表444】

(表のつづき)

2801		659.6 (M + H)	4.35
2802		634.0 (M + H)	4.43
2803		547.6 (M + H)	4.09
2804		547.6 (M + H)	4.15
2805		590.6 (M + H)	3.93
2806		459.6 (M + H)	4.07

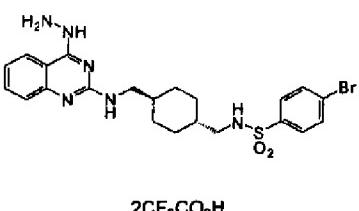
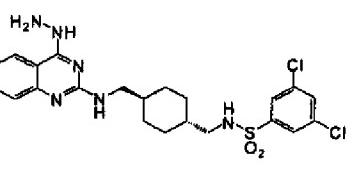
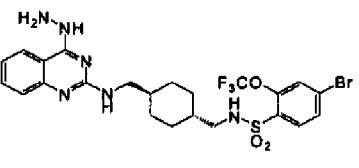
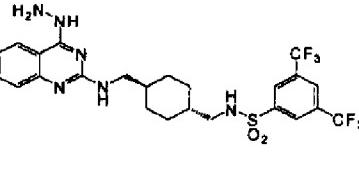
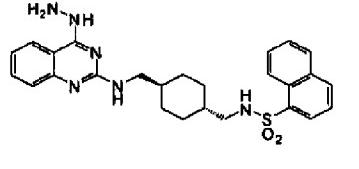
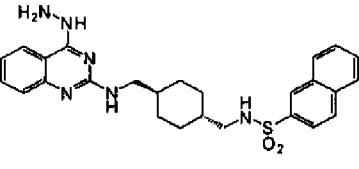
【表445】

(表のつづき)

2807		477.6 (M + H)	4.07
2808		475.6 (M + H)	4.07
2809		475.6 (M + H)	4.23
2810		501.8 (M + H)	4.15
2811		509.4 (M + H)	4.27
2812		525.6 (M + H)	4.37

【表446】

(表のつづき)

2813	 $2CF_3CO_2H$	519.6 (M + H)	4.25
2814	 $2CF_3CO_2H$	509.4 (M + H)	4.49
2815	 $2CF_3CO_2H$	603.0 (M + H)	4.60
2816	 $2CF_3CO_2H$	577.6 (M + H)	4.72
2817	 $2CF_3CO_2H$	491 (M + H)	4.31
2818	 $2CF_3CO_2H$	491.6 (M + H)	4.33

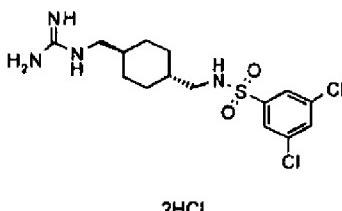
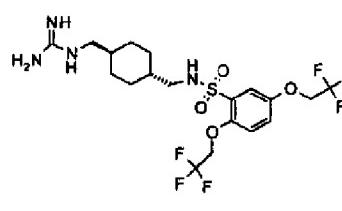
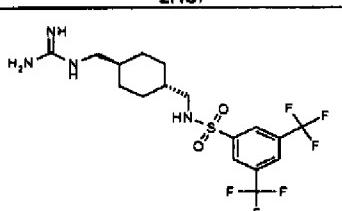
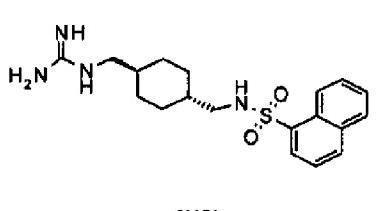
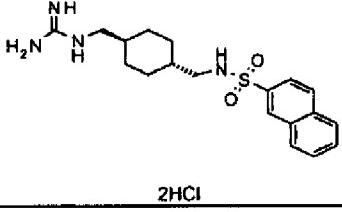
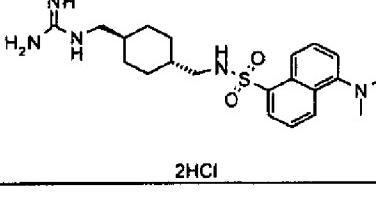
【表447】

(表のつづき)

2819		534.6 (M + H)	4.01
2820		325.4 (M + H)	3.91
2821		359.4 (M + H)	4.24
2822		409.4 (M + H)	4.51
2823		339.6 (M + H)	4.09
2824		403.4 (M + H)	4.28

【表448】

(表のつづき)

2825		393.0 (M + H) 2HCl	4.57
2826		521.6 (M + H) 2HCl	4.69
2827		461.6 (M + H) 2HCl	4.77
2828		375.4 (M + H) 2HCl	4.33
2829		375.4 (M + H) 2HCl	4.39
2830		418.8 (M + H) 2HCl	4.33

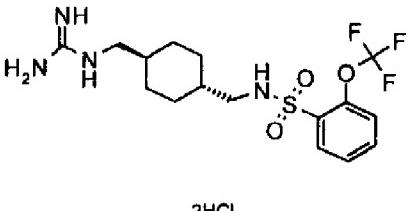
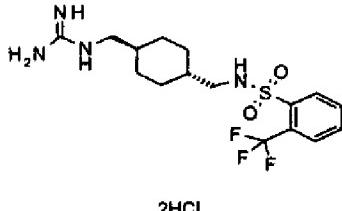
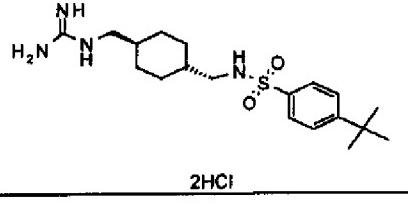
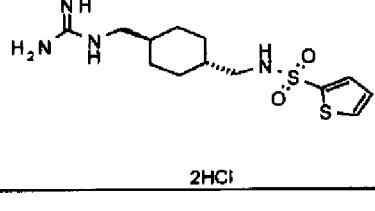
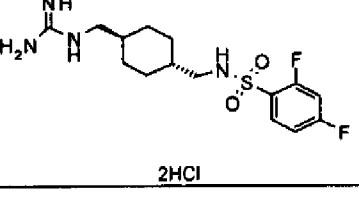
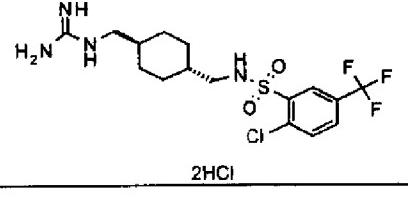
【表449】

(表のつづき)

2831		343.4 (M + H) 2HCl	3.96
2832		343.4 (M + H) 2HCl	4.03
2833		359.4 (M + H) 2HCl	4.05
2834		359.4 (M + H) 2HCl	4.24
2835		403.4 (M + H) 2HCl	4.07
2836		385.4 (M + H) 2HCl	4.00

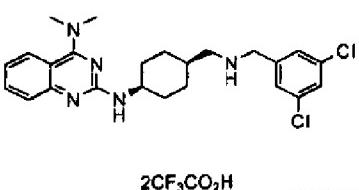
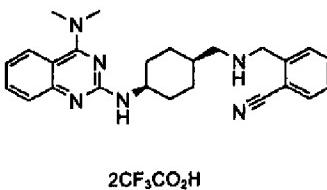
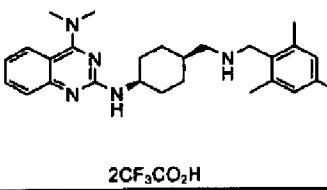
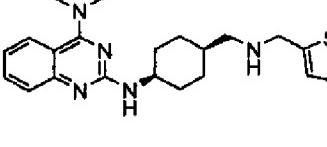
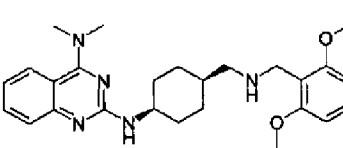
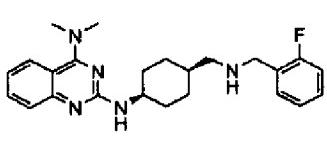
【表450】

(表のつづき)

2837		409.4 (M + H)	4.32
2838		393.6 (M + H)	4.23
2839		381.6 (M + H)	4.62
2840		330.8 (M + H)	3.83
2841		361.4 (M + H)	4.05
2842		427.4 (M + H)	4.51

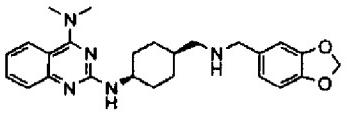
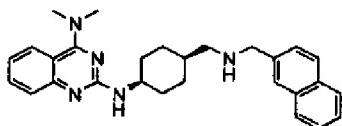
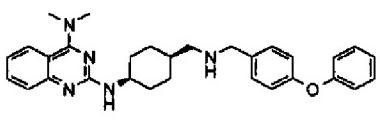
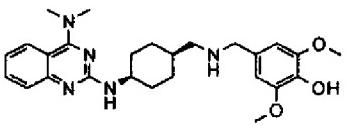
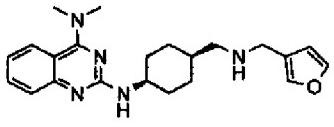
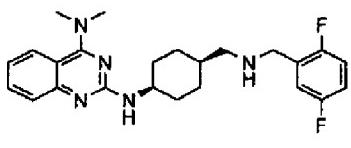
【表451】

(表のつづき)

2843		458.4 (M + H)	3.22
	2CF ₃ CO ₂ H		
2844		415.4 (M + H)	3.01
	2CF ₃ CO ₂ H		
2845		432.6 (M + H)	3.26
	2CF ₃ CO ₂ H		
2846		396.2 (M + H)	2.81
	2CF ₃ CO ₂ H		
2847		450.0 (M + H)	3.09
	2CF ₃ CO ₂ H		
2848		408.4 (M + H)	2.85
	2CF ₃ CO ₂ H		

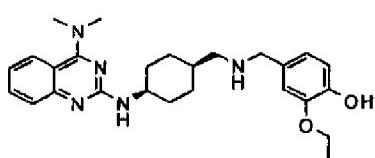
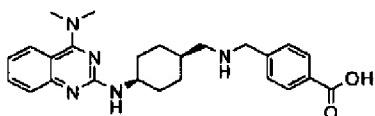
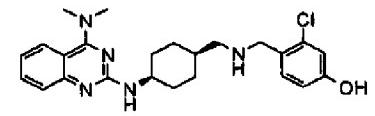
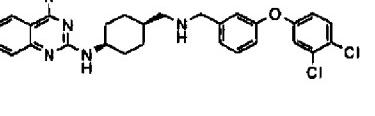
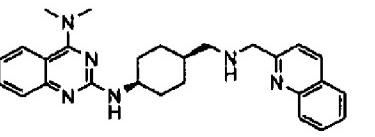
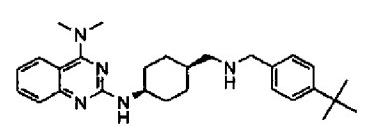
【表452】

(表のつづき)

2849	 2CF ₃ CO ₂ H	434.4 (M + H)	2.89
2850	 2CF ₃ CO ₂ H	440.0 (M + H)	3.20
2851	 2CF ₃ CO ₂ H	482.4 (M + H)	3.43
2852	 2CF ₃ CO ₂ H	466.4 (M + H)	2.71
2853	 2CF ₃ CO ₂ H	380.2 (M + H)	2.72
2854	 2CF ₃ CO ₂ H	426.2 (M + H)	2.91

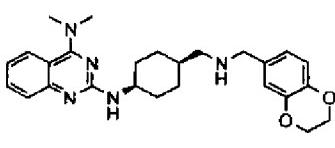
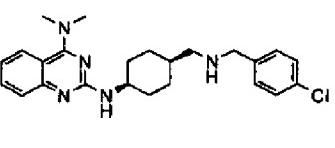
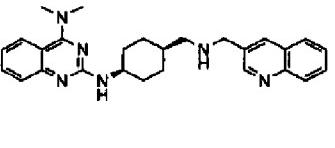
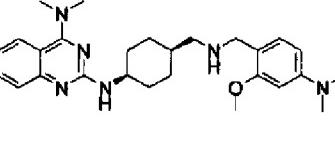
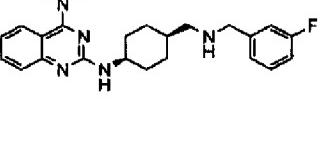
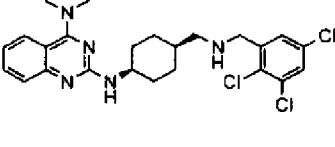
【表453】

(表のつづき)

2855		450.0 (M + H)	2.82
	2CF ₃ CO ₂ H		
2856		434.4 (M + H)	2.69
	2CF ₃ CO ₂ H		
2857		440.0 (M + H)	2.85
	2CF ₃ CO ₂ H		
2858		550.6 (M + H)	3.80
	2CF ₃ CO ₂ H		
2859		441.4 (M + H)	3.03
	3CF ₃ CO ₂ H		
2860		446.6 (M + H)	3.41
	2CF ₃ CO ₂ H		

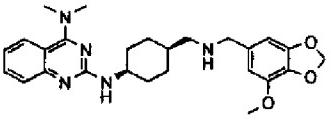
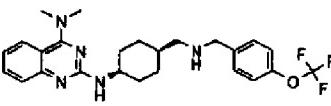
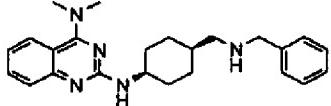
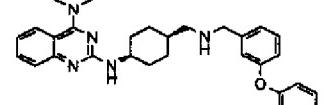
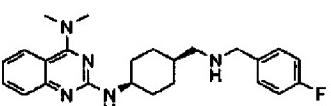
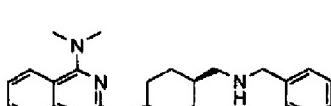
【表454】

(表のつづき)

2861		448.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.91
2862		424.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.05
2863		441.4 (M + H) 3CF ₃ CO ₂ H	2.68
2864		463.4 (M + H) 3CF ₃ CO ₂ H	2.76
2865		408.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.91
2866		492.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.30

【表455】

(表のつづき)

2867	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.2 (M + H)	2.93
2868	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	3.27
2869	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	390.6 (M + H)	2.88
2870	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	482.2 (M + H)	3.43
2871	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	408.4 (M + H)	2.91
2872	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.91

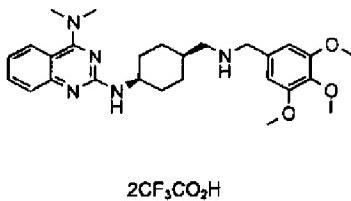
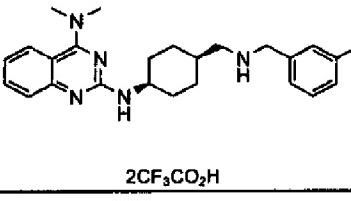
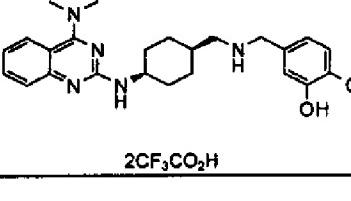
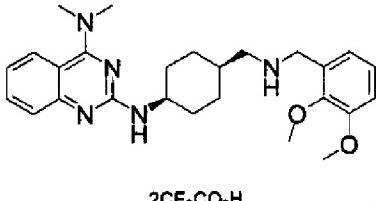
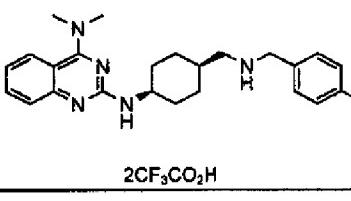
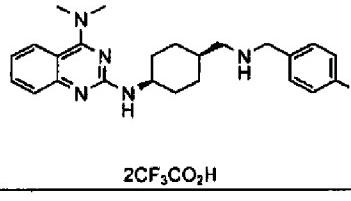
【表456】

(表のつづき)

2873		468.2 (M + H)	3.09
	2CF ₃ CO ₂ H		
2874		406.4 (M + H)	2.80
	2CF ₃ CO ₂ H		
2875		464.2 (M + H)	2.97
	2CF ₃ CO ₂ H		
2876		524.6 (M + H)	3.12
	3CF ₃ CO ₂ H		
2877		442.4 (M + H)	3.10
	2CF ₃ CO ₂ H		
2878		426.2 (M + H)	2.90
	2CF ₃ CO ₂ H		

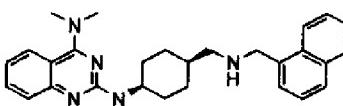
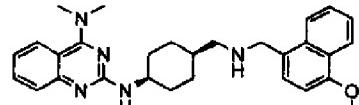
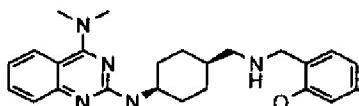
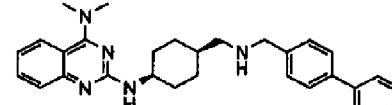
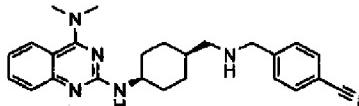
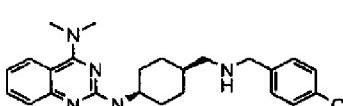
【表457】

(表のつづき)

2879		480.2 (M + H)	2.89
2880		468.2 (M + H)	3.07
2881		422.4 (M + H)	2.61
2882		450.0 (M + H)	2.93
2883		404.6 (M + H)	3.01
2884		436.4 (M + H)	3.08

【表458】

(表のつづき)

2885	 2CF ₃ CO ₂ H	440.0 (M + H)	3.18
2886	 2CF ₃ CO ₂ H	470.4 (M + H)	3.25
2887	 2CF ₃ CO ₂ H	450.0 (M + H)	3.01
2888	 2CF ₃ CO ₂ H	466.4 (M + H)	3.40
2889	 2CF ₃ CO ₂ H	415.4 (M + H)	2.83
2890	 2CF ₃ CO ₂ H	458.4 (M + H)	3.25

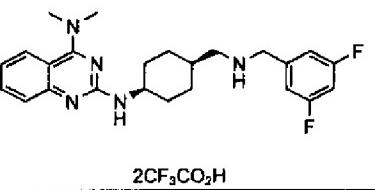
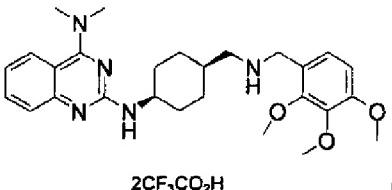
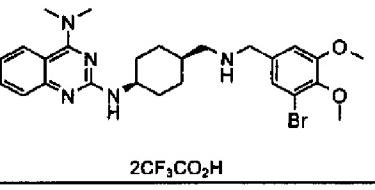
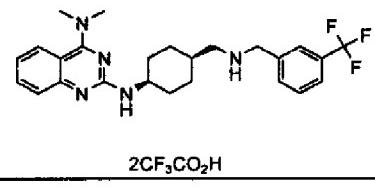
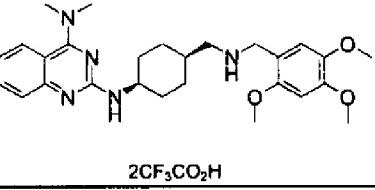
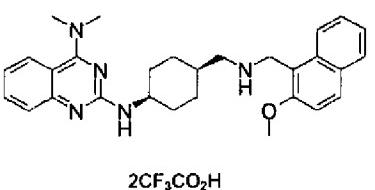
【表459】

(表のつづき)

2891	 2CF ₃ CO ₂ H	468.2 (M + H)	3.00
2892	 2CF ₃ CO ₂ H	406.4 (M + H)	2.66
2893	 2CF ₃ CO ₂ H	420.4 (M + H)	2.92
2894	 3CF ₃ CO ₂ H	379.4 (M + H)	2.71
2895	 2CF ₃ CO ₂ H	434.4 (M + H)	2.87
2896	 2CF ₃ CO ₂ H	480.2 (M + H)	3.17

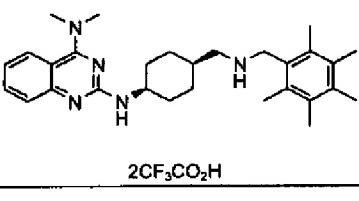
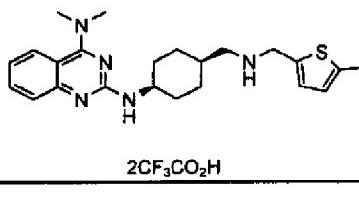
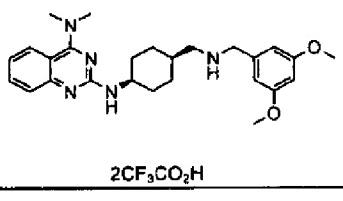
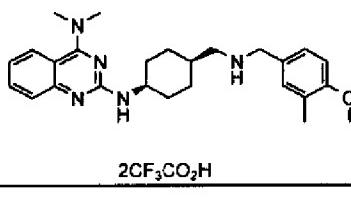
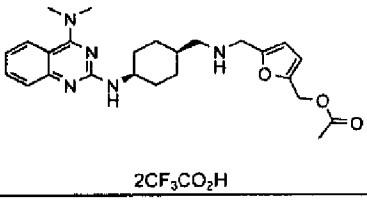
【表460】

(表のつづき)

2897	 2CF ₃ CO ₂ H	426.2 (M + H)	2.98
2898	 2CF ₃ CO ₂ H	480.2 (M + H)	2.99
2899	 2CF ₃ CO ₂ H	528.4 (M + H)	3.15
2900	 2CF ₃ CO ₂ H	458.4 (M + H)	3.19
2901	 2CF ₃ CO ₂ H	480.2 (M + H)	2.92
2902	 2CF ₃ CO ₂ H	470.4 (M + H)	3.27

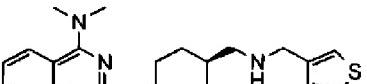
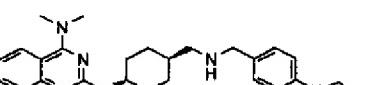
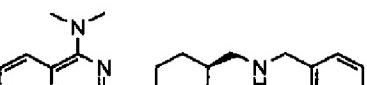
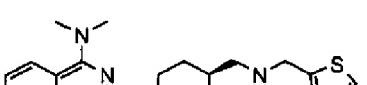
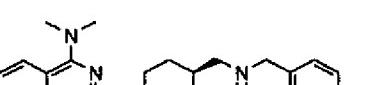
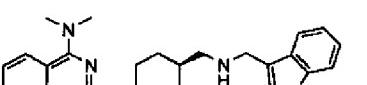
【表461】

(表のつづき)

2903	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.6 ($\text{M} + \text{H}$)	2.87
2904	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.48
2905	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.4 ($\text{M} + \text{H}$)	2.96
2906	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.0 ($\text{M} + \text{H}$)	3.03
2907	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.08
2908	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	452.2 ($\text{M} + \text{H}$)	2.79

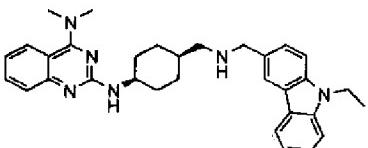
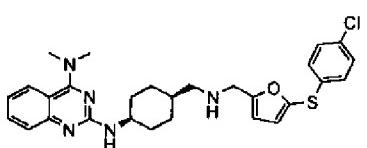
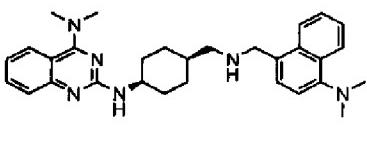
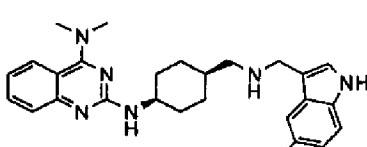
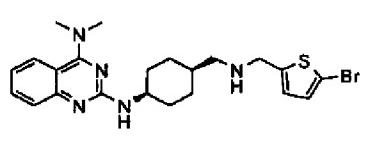
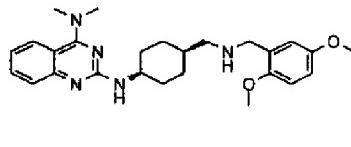
【表462】

(表のつづき)

2909	 2CF ₃ CO ₂ H	396.2 (M + H)	2.81
2910	 3CF ₃ CO ₂ H	459.4 (M + H)	3.21
2911	 2CF ₃ CO ₂ H	458.2 (M + H)	3.08
2912	 2CF ₃ CO ₂ H	410.4 (M + H)	2.88
2913	 2CF ₃ CO ₂ H	426.2 (M + H)	3.01
2914	 3CF ₃ CO ₂ H	429.4 (M + H)	2.97

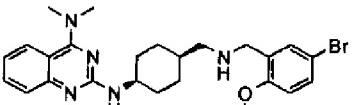
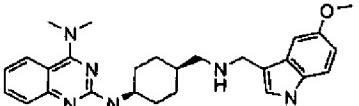
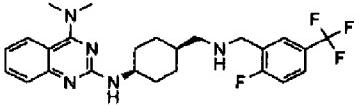
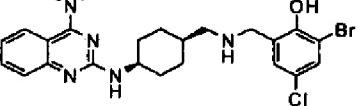
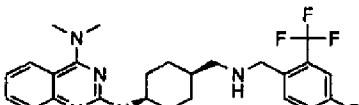
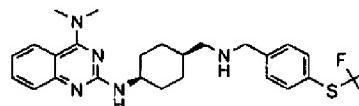
【表463】

(表のつづき)

2915	 3CF ₃ CO ₂ H	507.2 (M + H)	3.53
2916	 2CF ₃ CO ₂ H	522.4 (M + H)	3.56
2917	 3CF ₃ CO ₂ H	483.2 (M + H)	2.80
2918	 3CF ₃ CO ₂ H	507.2 (M + H)	3.27
2919	 2CF ₃ CO ₂ H	474.2 (M + H)	3.10
2920	 2CF ₃ CO ₂ H	450.0 (M + H)	3.00

【表464】

(表のつづき)

2921		498.4 (M + H)	3.15
	2CF ₃ CO ₂ H		
2922		459.4 (M + H)	2.99
	3CF ₃ CO ₂ H		
2923		476.0 (M + H)	3.10
	2CF ₃ CO ₂ H		
2924		518.2 (M + H)	3.10
	2CF ₃ CO ₂ H		
2925		476.2 (M + H)	3.12
	2CF ₃ CO ₂ H		
2926		490.4 (M + H)	3.35
	2CF ₃ CO ₂ H		

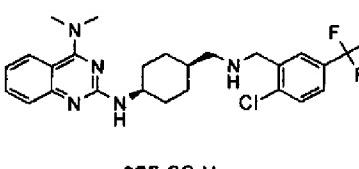
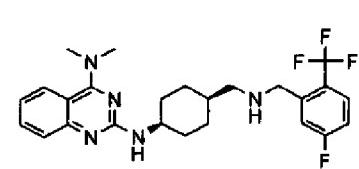
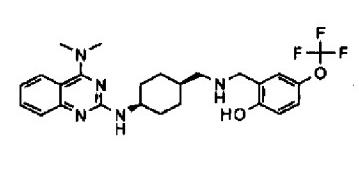
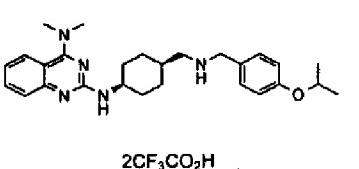
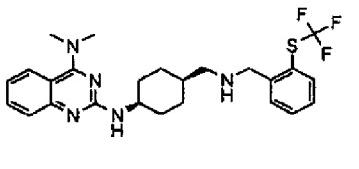
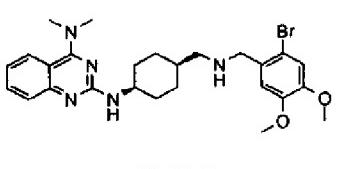
【表465】

(表のつづき)

2927		434.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.11
2928		478.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.29
2929		438.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.01
2930		433.4 (M + H) 3CF ₃ CO ₂ H	2.59
2931		438.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.90
2932		456.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.10

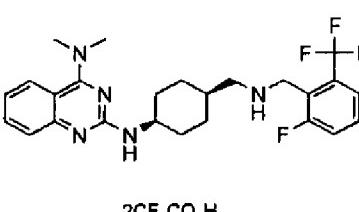
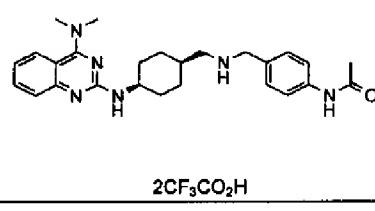
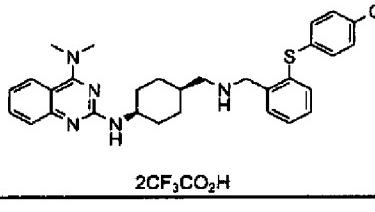
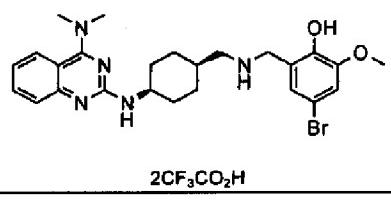
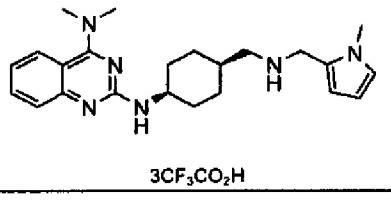
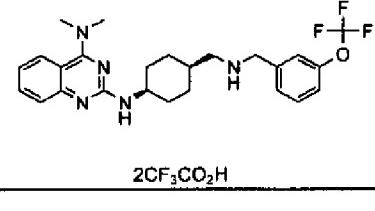
【表466】

(表のつづき)

2933		492.2 (M + H)	3.25
2934		476.2 (M + H)	3.11
2935		490.4 (M + H)	3.20
2936		448.4 (M + H)	3.17
2937		489.6 (M + H)	3.31
2938		528.2 (M + H)	3.03

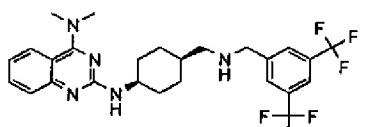
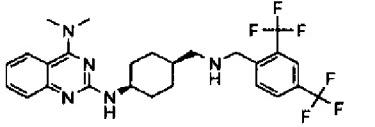
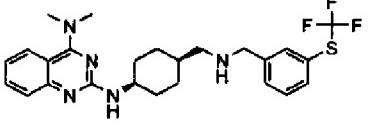
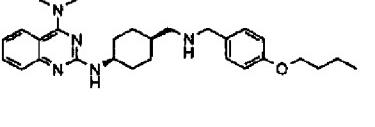
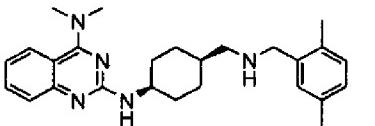
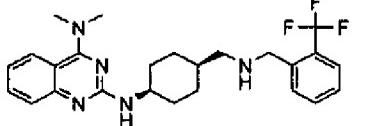
【表467】

(表のつづき)

2939	 $2CF_3CO_2H$	476.2 (M + H)	2.99
2940	 $2CF_3CO_2H$	447.4 (M + H)	2.66
2941	 $2CF_3CO_2H$	532.4 (M + H)	3.66
2942	 $2CF_3CO_2H$	514.4 (M + H)	3.08
2943	 $3CF_3CO_2H$	393.4 (M + H)	2.79
2944	 $2CF_3CO_2H$	474.4 (M + H)	3.24

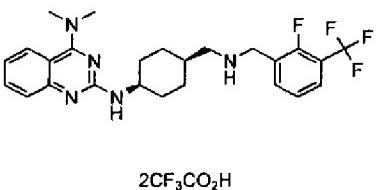
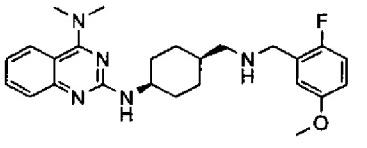
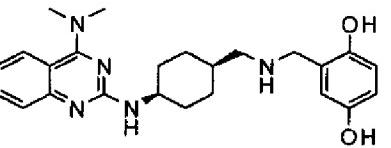
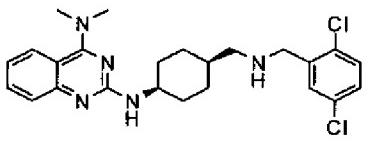
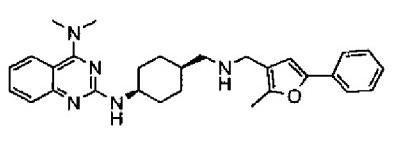
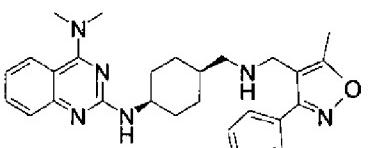
【表468】

(表のつづき)

2945	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	526.6 ($\text{M} + \text{H}$)	3.44
2946	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	526.6 ($\text{M} + \text{H}$)	3.42
2947	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.35
2948	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	462.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.43
2949	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 ($\text{M} + \text{H}$)	3.13
2950	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.10

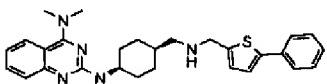
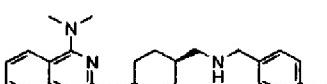
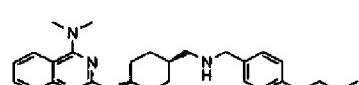
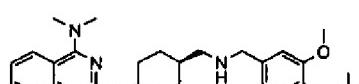
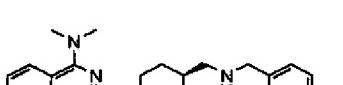
【表469】

(表のつづき)

2951	 2CF ₃ CO ₂ H	476.4 (M + H)	3.19
2952	 2CF ₃ CO ₂ H	438.2 (M + H)	2.95
2953	 2CF ₃ CO ₂ H	422.4 (M + H)	2.61
2954	 2CF ₃ CO ₂ H	458.2 (M + H)	3.07
2955	 2CF ₃ CO ₂ H	470.4 (M + H)	3.45
2956	 2CF ₃ CO ₂ H	471.6 (M + H)	2.88

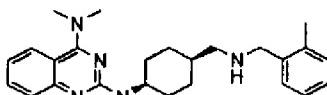
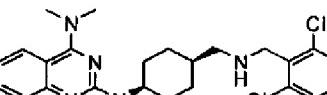
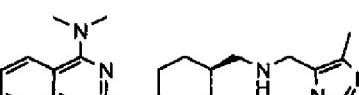
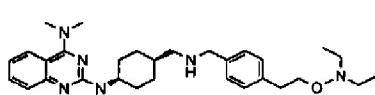
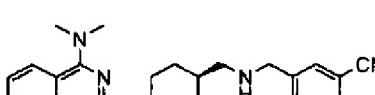
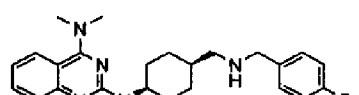
【表470】

(表のつづき)

2957	 2CF ₃ CO ₂ H	472.4 (M + H)	3.36
2958	 2CF ₃ CO ₂ H	450 (M + H)	2.75
2959	 2CF ₃ CO ₂ H	448.4 (M + H)	3.20
2960	 2CF ₃ CO ₂ H	508.4 (M + H)	3.00
2961	 2CF ₃ CO ₂ H	420.4 (M + H)	2.80
2962	 2CF ₃ CO ₂ H	474.4 (M + H)	3.20

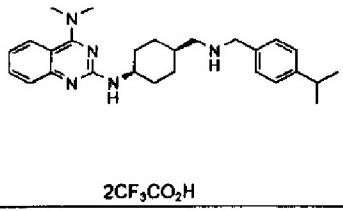
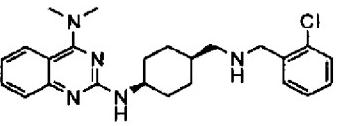
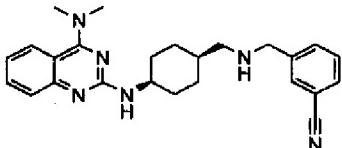
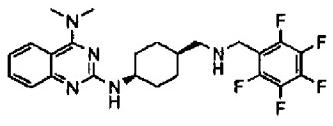
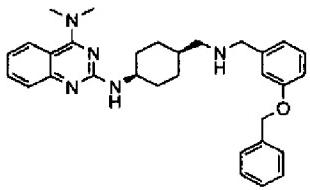
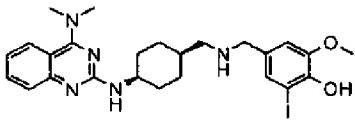
【表471】

(表のつづき)

2963	 2CF ₃ CO ₂ H	404.4 (M + H)	2.87
2964	 2CF ₃ CO ₂ H	458.2 (M + H)	3.00
2965	 3CF ₃ CO ₂ H	394.4 (M + H)	2.30
2966	 2CF ₃ CO ₂ H	505.4 (M + H)	2.60
2967	 2CF ₃ CO ₂ H	424.2 (M + H)	3.00
2968	 2CF ₃ CO ₂ H	436.4 (M + H)	2.71

【表472】

(表のつづき)

2969		432.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.30
2970		424.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.95
2971		415.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.79
2972		480.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.00
2973		496.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.46
2974		562.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.99

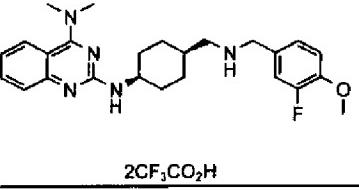
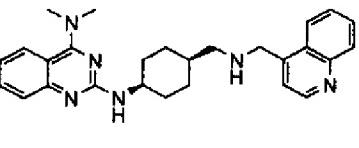
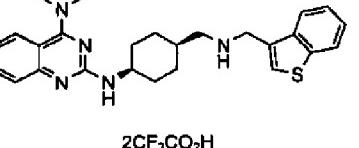
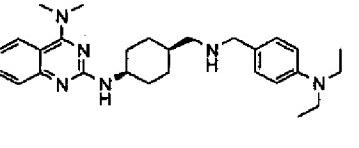
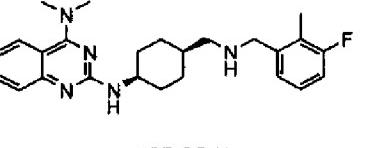
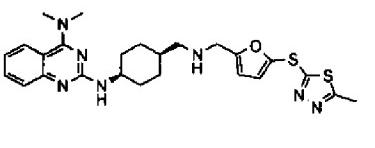
【表473】

(表のつづき)

2975		492.4 (M + H)	3.64
2976		492.2 (M + H)	3.25
2977		448.4 (M + H)	3.22
2978		456.2 (M + H)	3.09
2979		434.4 (M + H)	2.89
2980		436.4 (M + H)	2.79

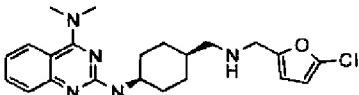
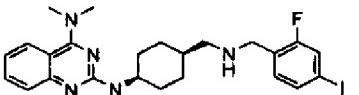
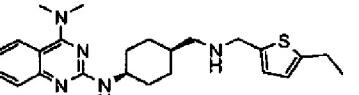
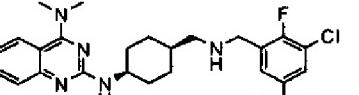
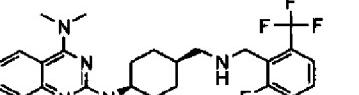
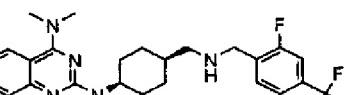
【表474】

(表のつづき)

2981	 2CF ₃ CO ₂ H	438.2 (M + H)	2.91
2982	 3CF ₃ CO ₂ H	441.4 (M + H)	2.55
2983	 2CF ₃ CO ₂ H	446.4 (M + H)	3.13
2984	 3CF ₃ CO ₂ H	461.4 (M + H)	2.46
2985	 2CF ₃ CO ₂ H	422.2 (M + H)	3.01
2986	 2CF ₃ CO ₂ H	510.2 (M + H)	2.85

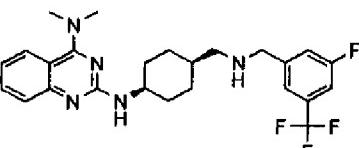
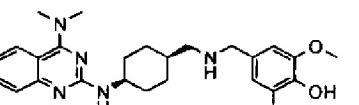
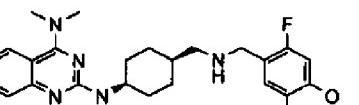
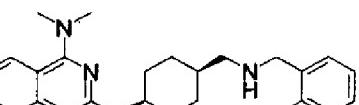
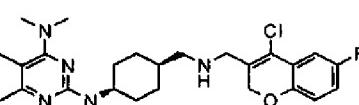
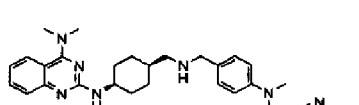
【表475】

(表のつづき)

2987		414.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.86
2988		534.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.13
2989		424.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.08
2990		510.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.32
2991		510.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.17
2992		476.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.17

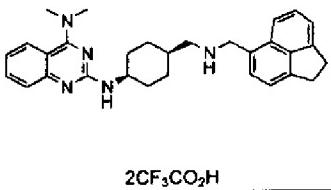
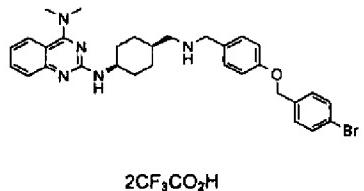
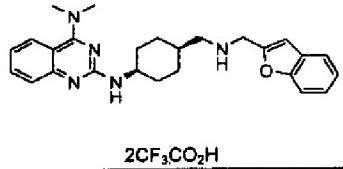
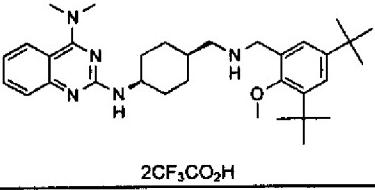
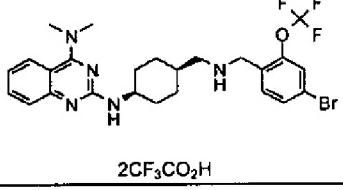
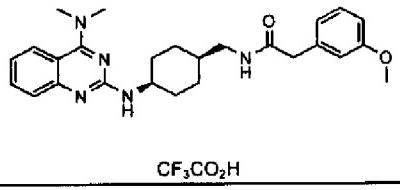
【表476】

(表のつづき)

2993	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	3.21
2994	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.2 (M + H)	2.77
2995	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.4 (M + H)	2.89
2996	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 (M + H)	3.12
2997	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.4 (M + H)	3.29
2998	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.6 (M + H)	2.99

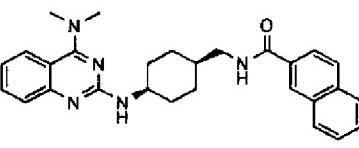
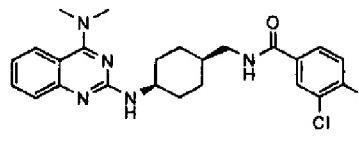
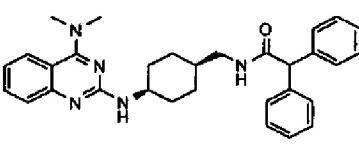
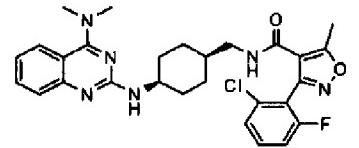
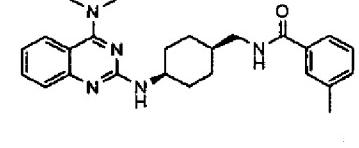
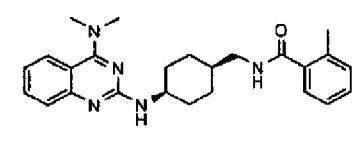
【表477】

(表のつづき)

2999		466.4 (M + H)	3.37
3000		574.2 (M + H)	3.64
3001		430.4 (M + H)	3.05
3002		532.4 (M + H)	4.05
3003		552.0 (M + H)	3.37
3004		448.4 (M + H)	3.51

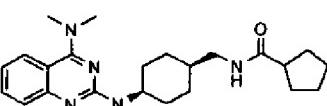
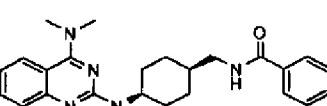
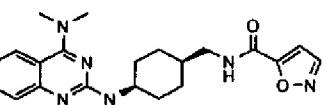
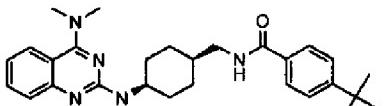
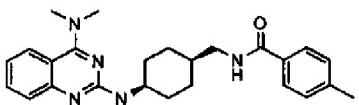
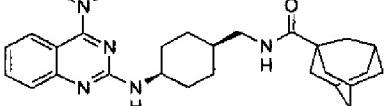
【表478】

(表のつづき)

3005	 CF ₃ CO ₂ H	454.2 (M + H)	3.91
3006	 CF ₃ CO ₂ H	472.4 (M + H)	4.02
3007	 CF ₃ CO ₂ H	494.4 (M + H)	4.01
3008	 CF ₃ CO ₂ H	537.4 (M + H)	3.77
3009	 CF ₃ CO ₂ H	418.6 (M + H)	3.63
3010	 CF ₃ CO ₂ H	418.6 (M + H)	3.51

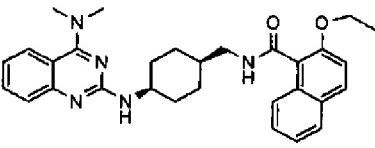
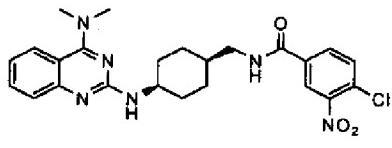
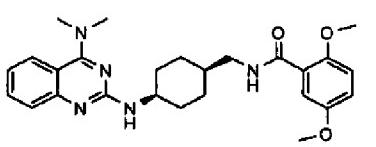
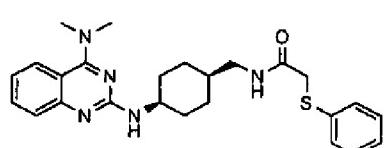
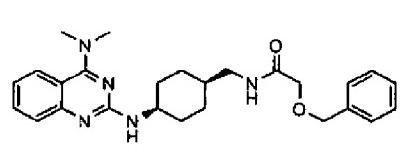
【表479】

(表のつづき)

3011	 CF ₃ CO ₂ H	396.2 (M + H)	3.47
3012	 CF ₃ CO ₂ H	434.4 (M + H)	3.52
3013	 CF ₃ CO ₂ H	395.4 (M + H)	3.15
3014	 CF ₃ CO ₂ H	460.2 (M + H)	4.03
3015	 CF ₃ CO ₂ H	418.6 (M + H)	3.65
3016	 CF ₃ CO ₂ H	462.2 (M + H)	4.09

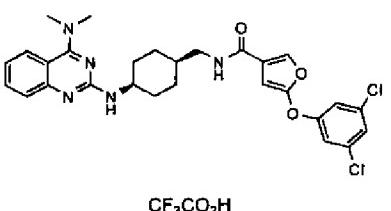
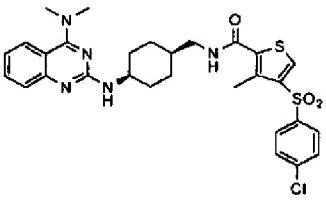
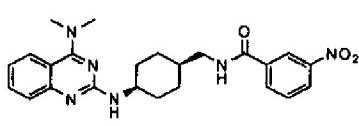
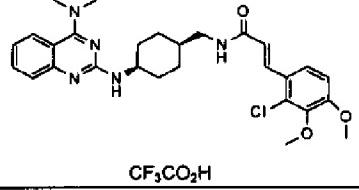
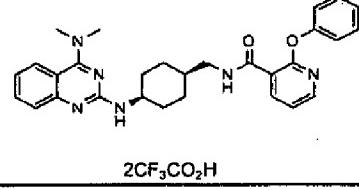
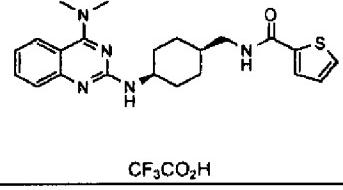
【表480】

(表のつづき)

3017	 CF ₃ CO ₂ H	484.2 (M + H)	3.79
3018	 CF ₃ CO ₂ H	498.6 (M + H)	3.88
3019	 CF ₃ CO ₂ H	483.2 (M + H)	3.80
3020	 CF ₃ CO ₂ H	478.2 (M + H)	3.49
3021	 CF ₃ CO ₂ H	450.0 (M + H)	3.61
3022	 CF ₃ CO ₂ H	448.2 (M + H)	3.70

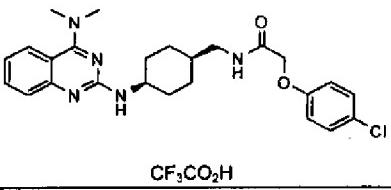
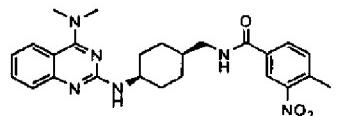
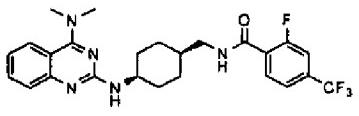
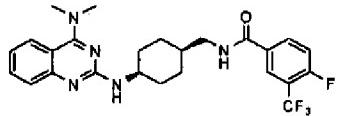
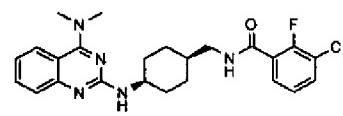
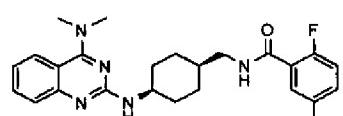
【表481】

(表のつづき)

3023	 CF ₃ CO ₂ H	554.4 (M + H)	4.41
3024	 CF ₃ CO ₂ H	598.2 (M + H)	4.03
3025	 CF ₃ CO ₂ H	499.2 (M + H)	3.59
3026	 CF ₃ CO ₂ H	524.6 (M + H)	3.84
3027	 2CF ₃ CO ₂ H	497.4 (M + H)	3.80
3028	 CF ₃ CO ₂ H	410.2 (M + H)	3.43

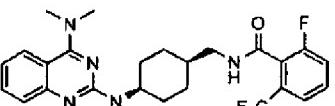
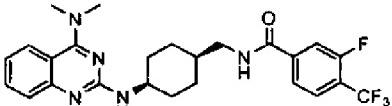
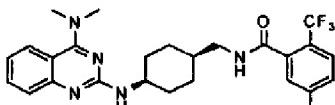
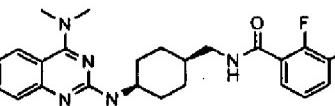
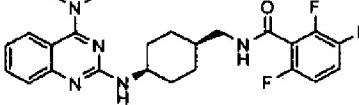
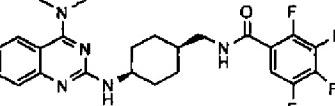
【表482】

(表のつづき)

3029	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.77
3030	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	463.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.73
3031	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.91
3032	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.94
3033	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.85
3034	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.87

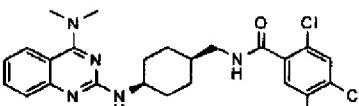
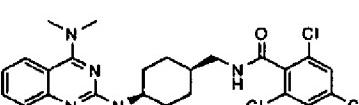
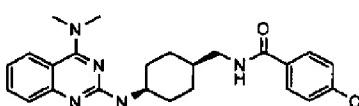
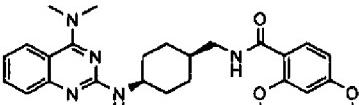
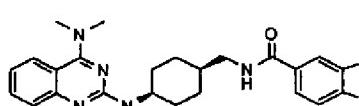
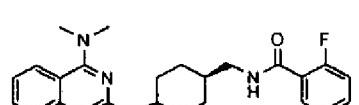
【表483】

(表のつづき)

3035	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.63
3036	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.54
3037	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	540.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.95
3038	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.58
3039	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.56
3040	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.83

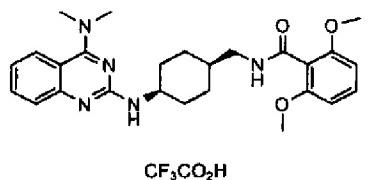
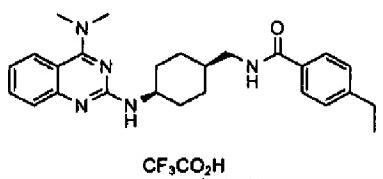
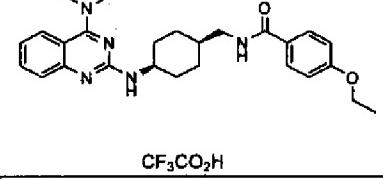
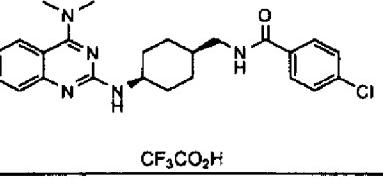
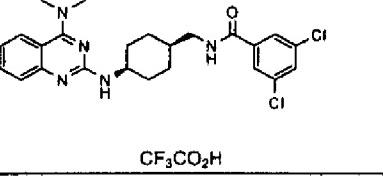
【表484】

(表のつづき)

3041		490.4 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.82
3042		508.0 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.85
3043		438.2 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.71
3044		464.2 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.65
3045		448.4 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.47
3046		440.4 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.59

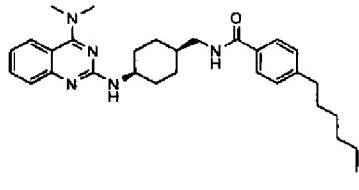
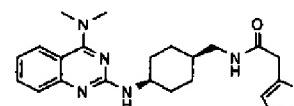
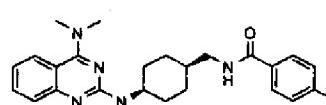
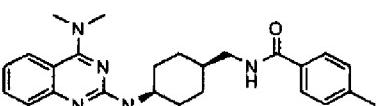
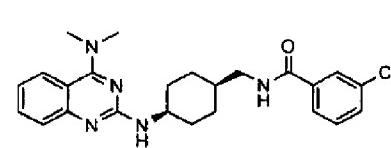
【表485】

(表のつづき)

3047	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.2 ($M + H$)	3.36
3048	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.4 ($M + H$)	3.39
3049	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	432.4 ($M + H$)	3.81
3050	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.4 ($M + H$)	3.69
3051	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	438.2 ($M + H$)	3.69
3052	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.4 ($M + H$)	4.03

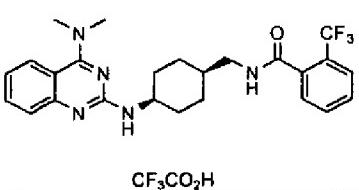
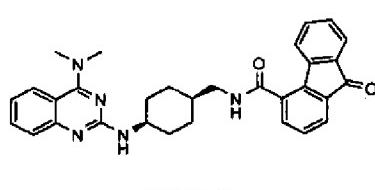
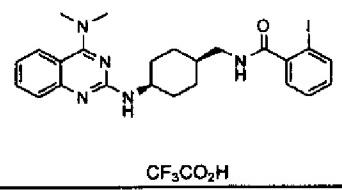
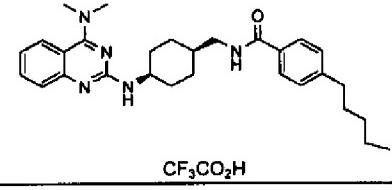
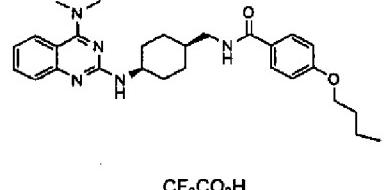
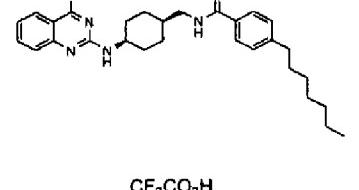
【表486】

(表のつづき)

3053	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccc(C#N)cc4)nc2</chem>	429.2 (M + H)	3.47
3054	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccc(CCCc5ccc(C)cc5)cc4)nc2</chem>	488.4 (M + H)	4.60
3055	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccsc4)nc2</chem>	424.2 (M + H)	3.41
3056	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccc(CCCc5ccc(C)cc5)cc4)nc2</chem>	530.2 (M + H)	3.83
3057	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccc(CCCc5ccc(C)cc5)cc4)nc2</chem>	446.4 (M + H)	4.02
3058	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccc(Cl)cc4)nc2</chem>	438.2 (M + H)	3.70

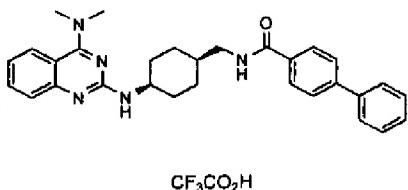
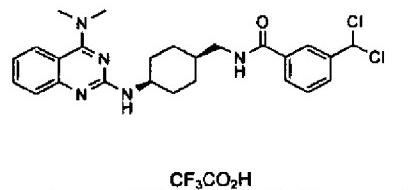
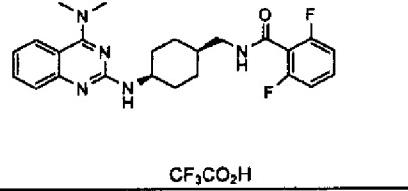
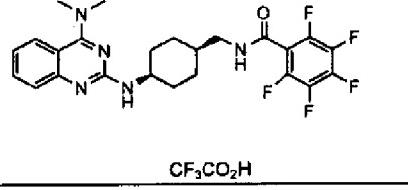
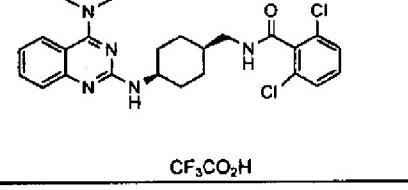
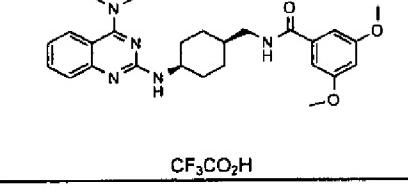
【表487】

(表のつづき)

3059	 CF ₃ CO ₂ H	472.4 (M + H)	3.55
3060	 CF ₃ CO ₂ H	506.4 (M + H)	3.71
3061	 CF ₃ CO ₂ H	530.2 (M + H)	3.61
3062	 CF ₃ CO ₂ H	474.4 (M + H)	4.41
3063	 CF ₃ CO ₂ H	476.4 (M + H)	4.14
3064	 CF ₃ CO ₂ H	502.4 (M + H)	4.83

【表488】

(表のつづき)

3065	 CF ₃ CO ₂ H	480.4 (M + H)	4.09
3066	 CF ₃ CO ₂ H	486.4 (M + H)	3.84
3067	 CF ₃ CO ₂ H	440.4 (M + H)	3.46
3068	 CF ₃ CO ₂ H	494.4 (M + H)	3.79
3069	 CF ₃ CO ₂ H	472.4 (M + H)	3.55
3070	 CF ₃ CO ₂ H	464.4 (M + H)	3.63

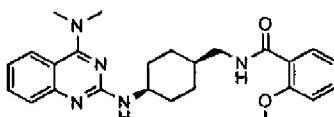
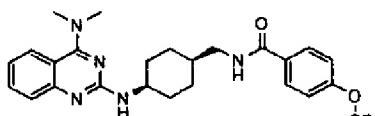
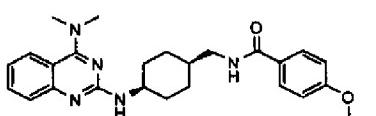
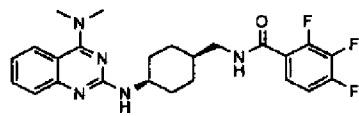
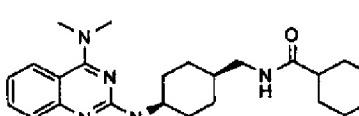
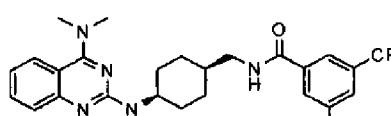
【表489】

(表のつづき)

3071		458.2 (M + H)	3.69
3072		440.4 (M + H)	3.69
3073		440.4 (M + H)	3.66
3074		422.4 (M + H)	3.55
3075		460.4 (M + H)	4.24
3076		429.2 (M + H)	3.42

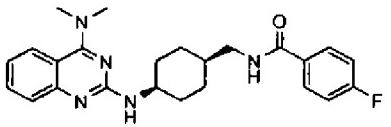
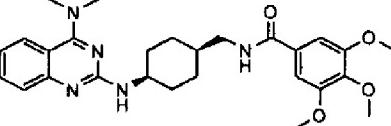
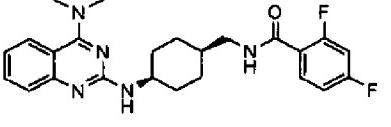
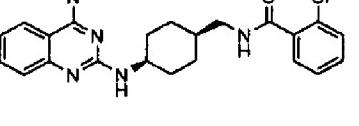
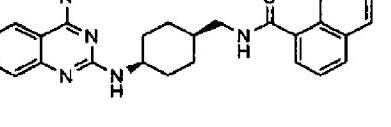
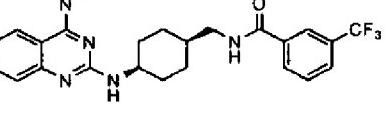
【表490】

(表のつづき)

3077	 CF ₃ CO ₂ H	434.4 (M + H)	3.61
3078	 CF ₃ CO ₂ H	488.4 (M + H)	3.86
3079	 CF ₃ CO ₂ H	518.6 (M + H)	4.74
3080	 CF ₃ CO ₂ H	458.2 (M + H)	3.68
3081	 CF ₃ CO ₂ H	410.4 (M + H)	3.58
3082	 CF ₃ CO ₂ H	540.4 (M + H)	4.19

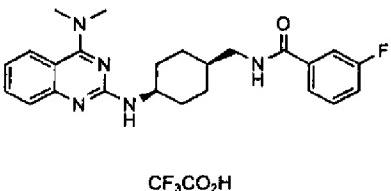
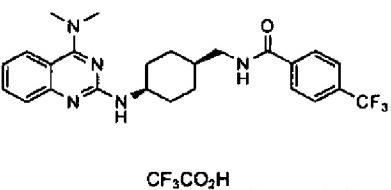
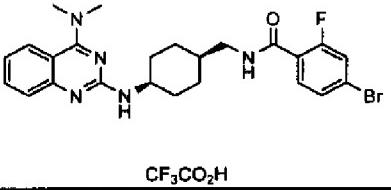
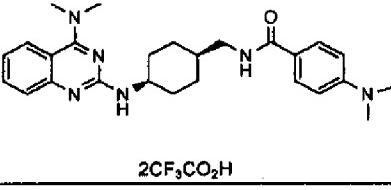
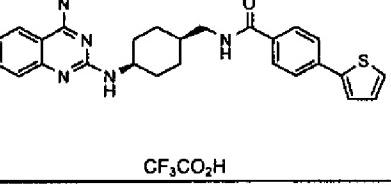
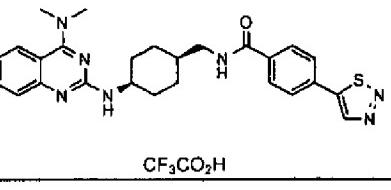
【表491】

(表のつづき)

3083	 CF ₃ CO ₂ H	422.2 (M + H)	3.50
3084	 CF ₃ CO ₂ H	494.4 (M + H)	3.39
3085	 CF ₃ CO ₂ H	440.0 (M + H)	3.55
3086	 CF ₃ CO ₂ H	438.2 (M + H)	3.48
3087	 CF ₃ CO ₂ H	454.2 (M + H)	3.75
3088	 CF ₃ CO ₂ H	472.4 (M + H)	3.83

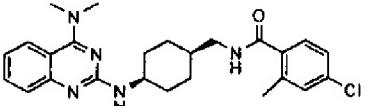
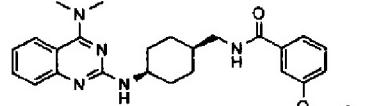
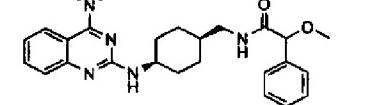
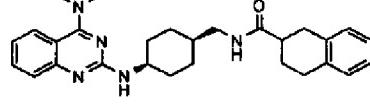
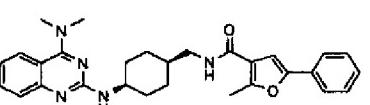
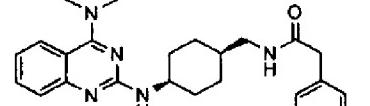
【表492】

(表のつづき)

3089	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]1C[C@H]1CCCC[C@H](N1)C(=O)c2ccc(F)cc2</chem>	422.2 (M + H)	3.51
3090	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]1C[C@H]1CCCC[C@H](N1)C(=O)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	472.4 (M + H)	3.87
3091	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]1C[C@H]1CCCC[C@H](N1)C(=O)c2ccc(Br)cc2</chem>	500.4 (M + H)	3.03
3092	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]1C[C@H]1CCCC[C@H](N1)C(=O)c2ccc(N(C)C)cc2</chem>	447.4 (M + H)	2.59
3093	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]1C[C@H]1CCCC[C@H](N1)C(=O)c2ccc3scnc3cc2</chem>	486.4 (M + H)	3.25
3094	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]1C[C@H]1CCCC[C@H](N1)C(=O)c2ccc3sncc3cc2</chem>	488.4 (M + H)	2.81

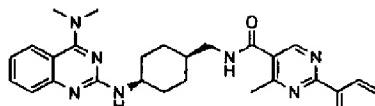
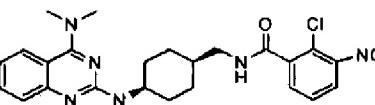
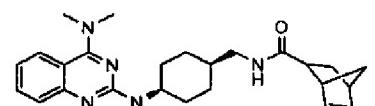
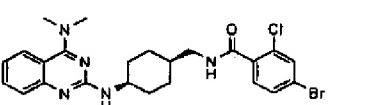
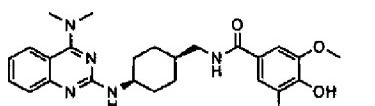
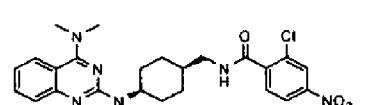
【表493】

(表のつづき)

3095	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)c5cc(Cl)ccccc5</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	452.4 ($\text{M} + \text{H}$)	2.98
3096	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)c5ccc(Oc6ccccc6)cc5</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	496.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.29
3097	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)c5ccccc5</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	448.4 ($\text{M} + \text{H}$)	2.77
3098	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)c5ccc6c(c5)oc6=O</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	458.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.06
3099	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)c5ccccc5c6oc7ccccc7o6</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	484.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.40
3100	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)c5ccccc5</chem> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	418.6 ($\text{M} + \text{H}$)	2.69

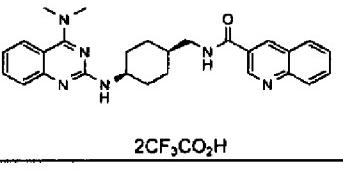
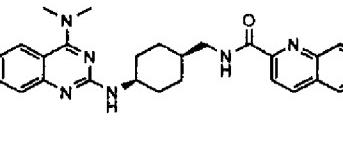
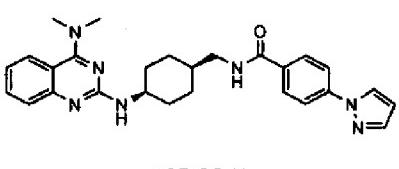
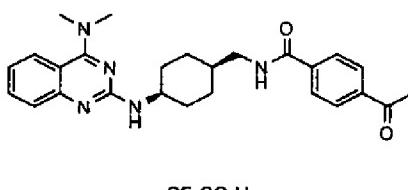
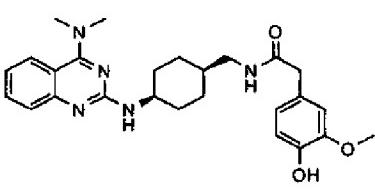
【表494】

(表のつづき)

3101	 2CF ₃ CO ₂ H	496.4 (M + H)	3.01
3102	 CF ₃ CO ₂ H	483.4 (M + H)	2.79
3103	 CF ₃ CO ₂ H	420.4 (M + H)	2.76
3104	 CF ₃ CO ₂ H	516.2 (M + H)	3.03
3105	 CF ₃ CO ₂ H	480.4 (M + H)	2.41
3106	 CF ₃ CO ₂ H	483.2 (M + H)	2.84

【表495】

(表のつづき)

3107	 2CF ₃ CO ₂ H	455 (M + H)	2.45
3108	 2CF ₃ CO ₂ H	455.2 (M + H)	3.19
3109	 CF ₃ CO ₂ H	461.4 (M + H)	2.60
3110	 2CF ₃ CO ₂ H	470.4 (M + H)	2.74
3111	 CF ₃ CO ₂ H	446.6 (M + H)	2.61
3112	 CF ₃ CO ₂ H	464.4 (M + H)	2.35

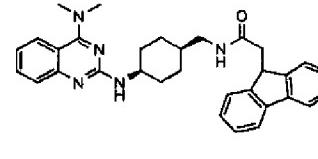
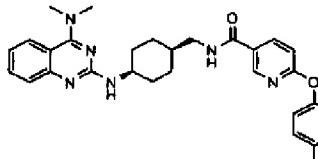
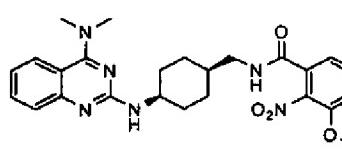
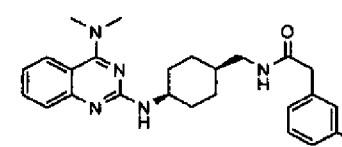
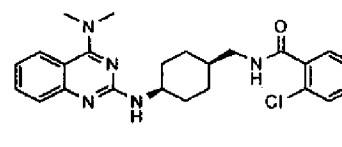
【表496】

(表のつづき)

3113		468.4 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.04
3114		456.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.44
3115		455.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.11
3116		454.2 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.21
3117		433.6 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.34
3118		444.6 (M+) 2CF ₃ CO ₂ H	2.93

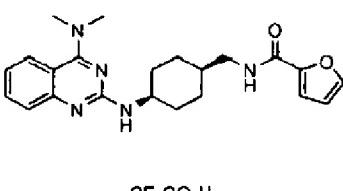
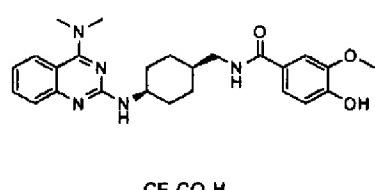
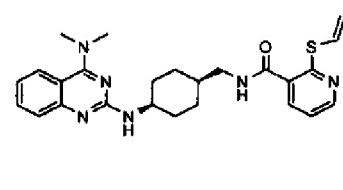
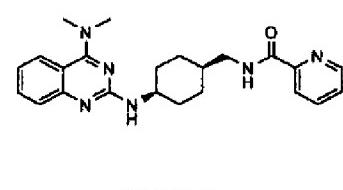
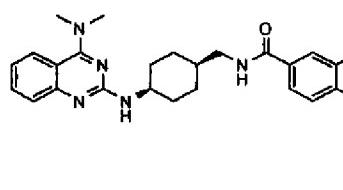
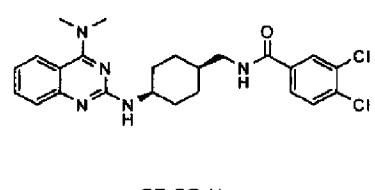
【表497】

(表のつづき)

3119	 2CF ₃ CO ₂ H	421.4 (M + H)	2.23
3120	 CF ₃ CO ₂ H	506.4 (M + H)	3.31
3121	 2CF ₃ CO ₂ H	511.6 (M + H)	3.21
3122	 CF ₃ CO ₂ H	479.4 (M + H)	3.60
3123	 CF ₃ CO ₂ H	434.4 (M + H)	2.37
3124	 CF ₃ CO ₂ H	516.4 (M + H)	3.02

【表498】

(表のつづき)

3125	 CF ₃ CO ₂ H	394.4 (M + H)	2.45
3126	 CF ₃ CO ₂ H	450.2 (M + H)	2.41
3127	 2CF ₃ CO ₂ H	477.0 (M + H)	2.88
3128	 2CF ₃ CO ₂ H	405.6 (M + H)	2.61
3129	 CF ₃ CO ₂ H	472.6 (M + H)	3.17
3130	 CF ₃ CO ₂ H	464.4 (M + H)	2.59

【表499】

(表のつづき)

3131	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	484.2 (M + H)	2.99
3132	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	453.0 (M + H)	2.45
3133	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	488.4 (M + H)	3.59
3134	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.2 (M + H)	2.81
3135	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	421.4 (M + H)	2.89
3136	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.4 (M + H)	2.53

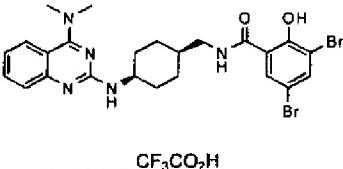
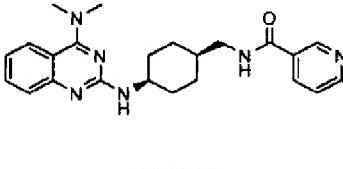
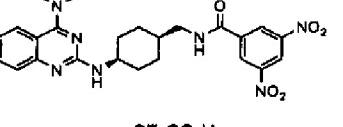
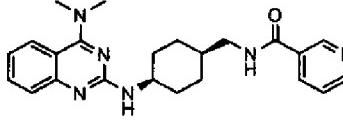
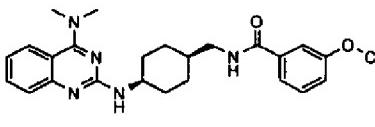
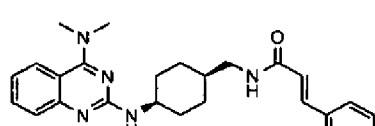
【表500】

(表のつづき)

3137	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	483.2 ($\text{M} + \text{H}$)	2.83
3138	<p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	487.4 ($\text{M} + 2\text{H}^+$)	3.40
3139	<p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	445.6 ($\text{M} + \text{H}$)	2.36
3140	<p>$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	453.2 ($\text{M} + \text{H}$)	2.46
3141	<p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	478.4 ($\text{M} + \text{H}$)	2.77
3142	<p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	672.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.92

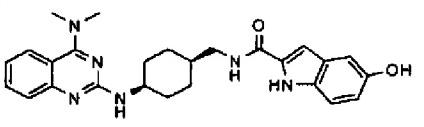
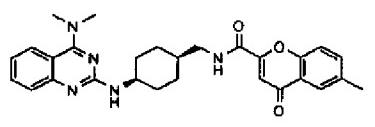
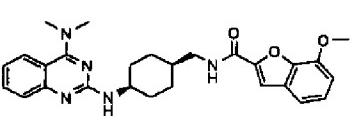
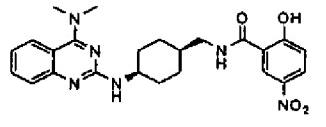
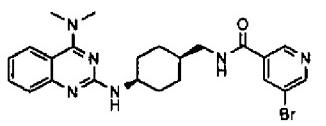
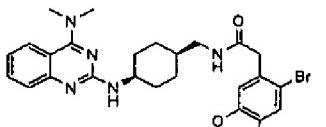
【表501】

(表のつづき)

3143	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Cc3c(cnc(O)c3)C(=O)c4cc(Br)c(O)c(Br)c4</chem>	576.2 (M + H)	3.71
3144	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Cc3c(cnc(O)c3)C(=O)c4ccncc4</chem>	421.2 (M + H)	2.01
3145	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Cc3c(cnc(O)c3)C(=O)c4cc([N+](=O)[O-])c([N+](=O)[O-])c4</chem>	494.4 (M + H)	2.77
3146	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Cc3c(cnc(O)c3)C(=O)c4ccncc4</chem>	405.6 (M + H)	1.99
3147	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Cc3c(cnc(O)c3)C(=O)c4cc(O[CF3])cc(F)c4</chem>	488.4 (M + H)	3.13
3148	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Cc3c(cnc(O)c3)C(=O)c4ccccc4</chem>	430.4 (M + H)	2.91

【表502】

(表のつづき)

3149	 2CF ₃ CO ₂ H	459.4 (M + H)	2.47
3150	 CF ₃ CO ₂ H	486.6 (M + H)	2.93
3151	 CF ₃ CO ₂ H	474.4 (M + H)	3.03
3152	 CF ₃ CO ₂ H	465.2 (M + H)	3.13
3153	 2CF ₃ CO ₂ H	483.4 (M + H)	2.67
3154	 CF ₃ CO ₂ H	556.4 (M + H)	2.84

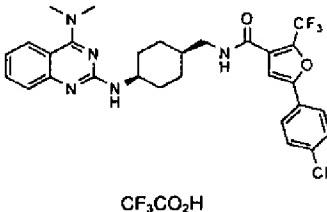
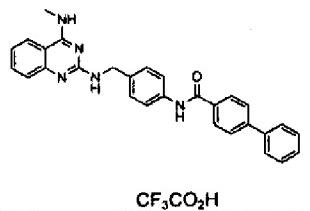
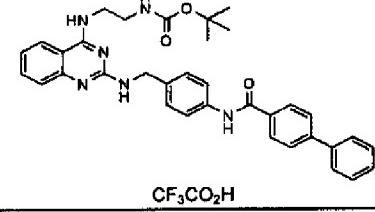
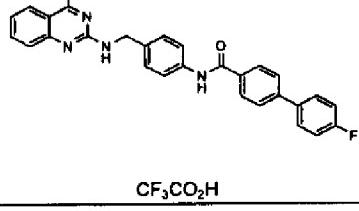
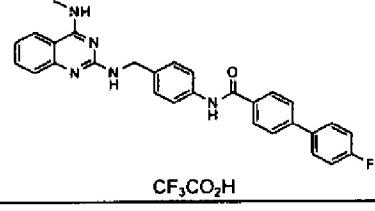
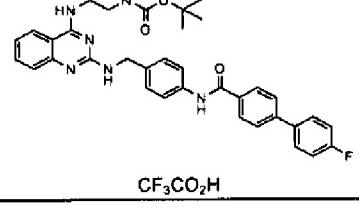
【表503】

(表のつづき)

3155		443.4 (M + H)	2.94
3156		508.2 (M + H)	3.20
3157		440.0 (M + H)	2.72
3158		532.4 (M + H)	3.58
3159		535.4 (M + H)	3.51
3160		504.4 (M + H)	3.49

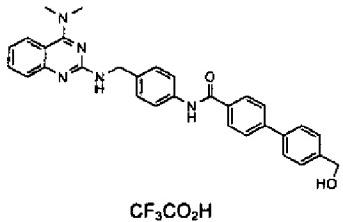
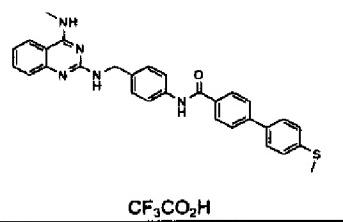
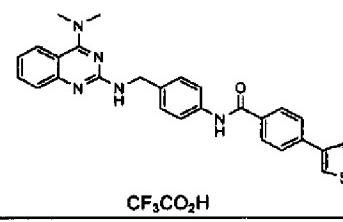
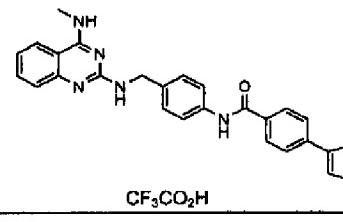
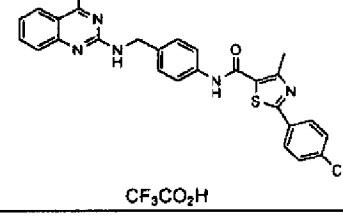
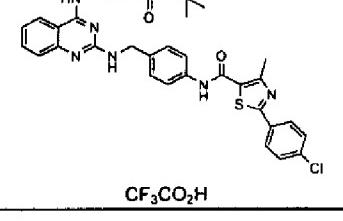
【表504】

(表のつづき)

3161	 CF ₃ CO ₂ H	572.4 (M + H)	3.71
3162	 CF ₃ CO ₂ H	460.2 (M + H)	3.80
3163	 CF ₃ CO ₂ H	589.2 (M + H)	4.00
3164	 CF ₃ CO ₂ H	492.2 (M + H)	3.90
3165	 CF ₃ CO ₂ H	478.2 (M + H)	3.80
3166	 CF ₃ CO ₂ H	607.6 (M + H)	4.00

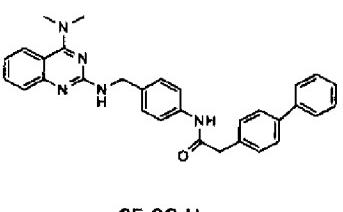
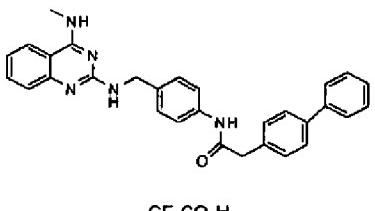
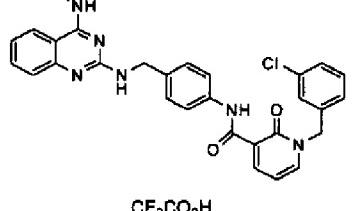
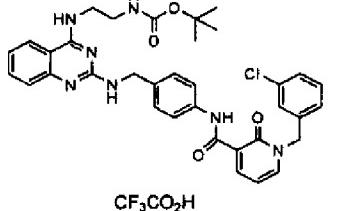
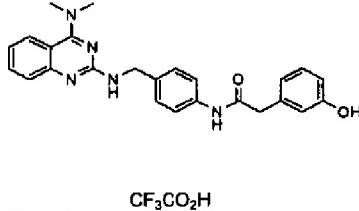
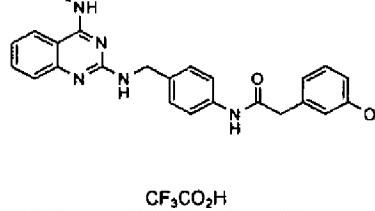
【表505】

(表のつづき)

3167		504.2 (M + H)	3.40
3168		506.2 (M + H)	3.90
3169		480.2 (M + H)	3.80
3170		466.2 (M + H)	3.70
3171		515.2 (M + H)	3.90
3172		644.2 (M + H)	4.10

【表506】

(表のつづき)

3173	 CF ₃ CO ₂ H	488.2 (M + H)	3.90
3174	 CF ₃ CO ₂ H	474.4 (M + H)	3.80
3175	 CF ₃ CO ₂ H	525.4 (M + H)	3.70
3176	 CF ₃ CO ₂ H	654.2 (M + H)	3.90
3177	 CF ₃ CO ₂ H	428.2 (M + H)	3.10
3178	 CF ₃ CO ₂ H	414.4 (M + H)	2.90

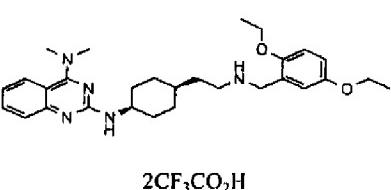
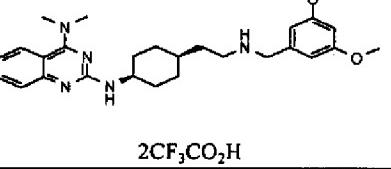
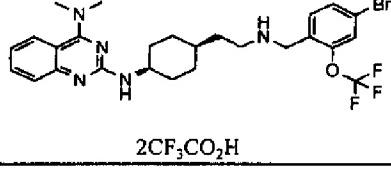
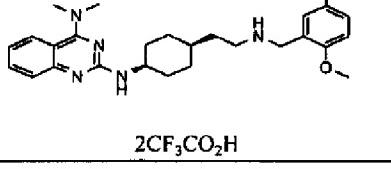
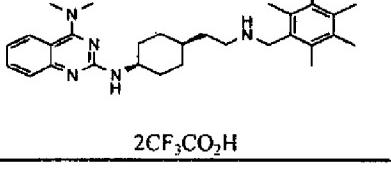
【表507】

(表のつづき)

3179		506.4 (M + H)	3.04
3180		578.8 (M + H)	3.50
3181		520.6 (M + H)	3.19
3182		448.4 (M + H)	2.80
3183		494.6 (M + H)	2.66
3184		478.4 (M + H)	2.66

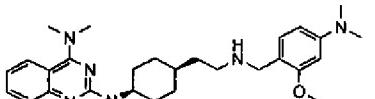
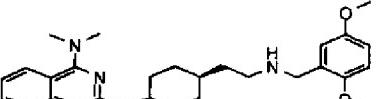
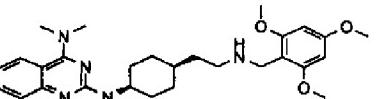
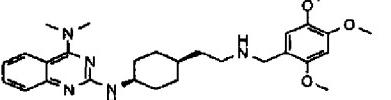
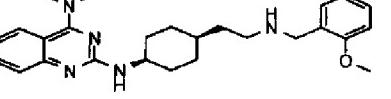
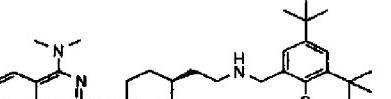
【表508】

(表のつづき)

3185	 2CF ₃ CO ₂ H	492.6 (M + H)	2.94
3186	 2CF ₃ CO ₂ H	464.4 (M + H)	2.65
3187	 2CF ₃ CO ₂ H	464.4 (M + H)	2.68
3188	 2CF ₃ CO ₂ H	566.4 (M + H)	3.03
3189	 2CF ₃ CO ₂ H	512.6 (M + H)	2.85
3190	 2CF ₃ CO ₂ H	474.4 (M + H)	3.09

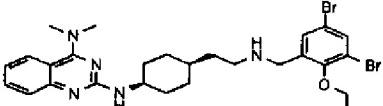
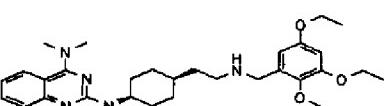
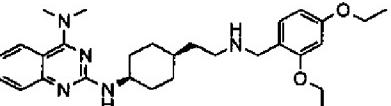
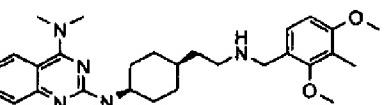
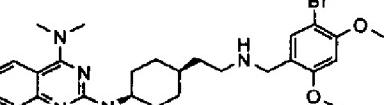
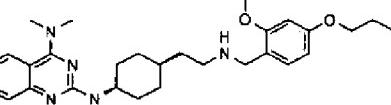
【表509】

(表のつづき)

3191	 3CF ₃ CO ₂ H	477.4 (M + H)	2.51
3192	 2CF ₃ CO ₂ H	464.4 (M + H)	2.67
3193	 2CF ₃ CO ₂ H	494.6 (M + H)	2.78
3194	 2CF ₃ CO ₂ H	494.6 (M + H)	2.60
3195	 2CF ₃ CO ₂ H	434.6 (M + H)	2.67
3196	 2CF ₃ CO ₂ H	546.4 (M + H)	4.30

【表510】

(表のつづき)

3197	 2CF ₃ CO ₂ H	606.6 (M + H)	3.95
3198	 2CF ₃ CO ₂ H	536.6 (M + H)	3.83
3199	 2CF ₃ CO ₂ H	492.4 (M + H)	2.97
3200	 2CF ₃ CO ₂ H	478.4 (M + H)	2.79
3201	 2CF ₃ CO ₂ H	542.0 (M + H)	2.85
3202	 2CF ₃ CO ₂ H	492.6 (M + H)	2.81

【表511】

(表のつづき)

3203		590.4 (M + H)	3.02
3204		502.2 (M + H)	2.91
3205		480.4 (M + H)	2.51
3206		536.4 (M + H)	3.21
3207		443.6 (M + H)	2.66
3208		536.4 (M + H)	3.08

【表512】

(表のつづき)

3209	 2CF ₃ CO ₂ H	520.0 (M + H)	3.51
3210	 2CF ₃ CO ₂ H	480.4 (M + H)	2.58
3211	 2CF ₃ CO ₂ H	552.0 (M + H)	3.11
3212	 2CF ₃ CO ₂ H	464.4 (M + H)	3.22
3213	 2CF ₃ CO ₂ H	450.4 (M + H)	2.70
3214	 2CF ₃ CO ₂ H	450.4 (M + H)	2.58

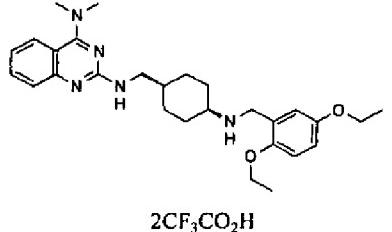
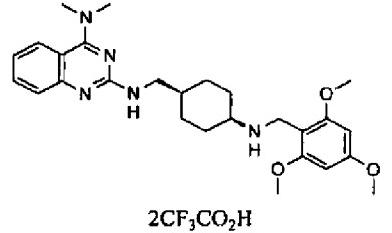
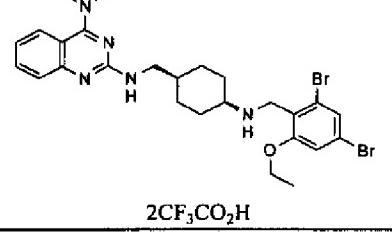
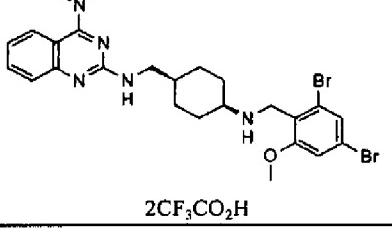
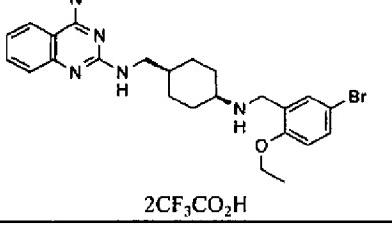
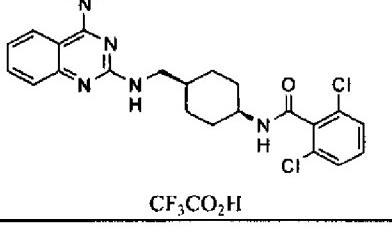
【表513】

(表のつづき)

3215		480.4 (M + H)	2.73
3216		429.4 (M + H)	3.29
3217		480.2 (M + H)	2.78
3218		522.4 (M + H)	3.77
3219		450.2 (M + H)	2.57
3220		498.0 (M + H)	2.97

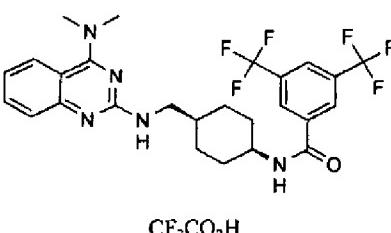
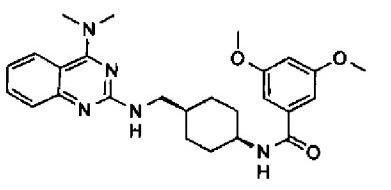
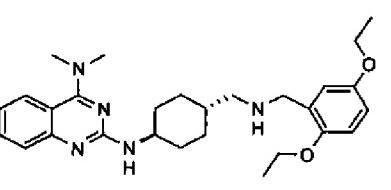
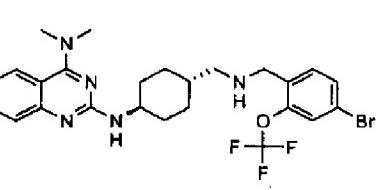
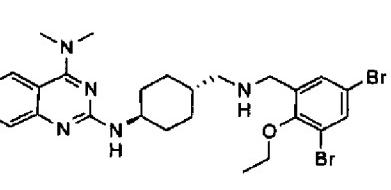
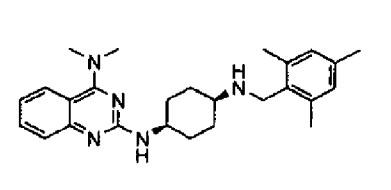
【表514】

(表のつづき)

3221		478.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.17
3222		480.0 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.08
3223		590.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	4.20
3224		576.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.95
3225		512.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.86
3226		472.4 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.07

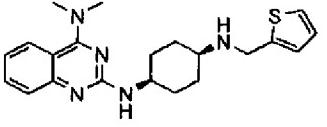
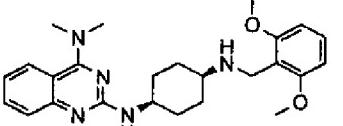
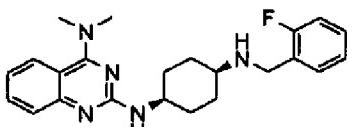
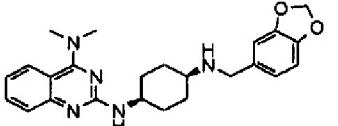
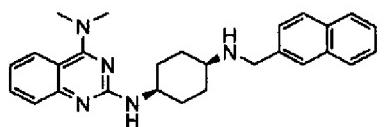
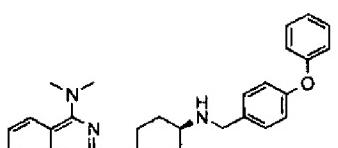
【表515】

(表のつづき)

3227	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(NC[C@H]1CCCC[C@H](CN2C(=O)c3ccc(C(F)(F)F)c(F)c3)C1)CC(F)(F)F</chem>	540.6 (M + H)	3.75
3228	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(NC[C@H]1CCCC[C@H](N2C(=O)c3ccc(O)c(O)c3)C1)COC</chem>	464.4 (M + H)	3.07
3229	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(NC[C@H]1CCCC[C@H](N2C(=O)c3ccc(O)c(O)c3)C1)COC</chem>	478.4 (M + H)	3.40
3230	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(NC[C@H]1CCCC[C@H](N2C(=O)c3ccc(Br)c(O)c3)C1)Br</chem>	552.6 (M + H)	3.50
3231	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(NC[C@H]1CCCC[C@H](N2C(=O)c3ccc(Br)c(O)c3)C1)Br</chem>	590.2 (M + H)	3.60
3232	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)nc(NC[C@H]1CCCC[C@H](N2C(=O)c3cc(C)c(C)c3)C1)C</chem>	418.6 (M + H)	3.25

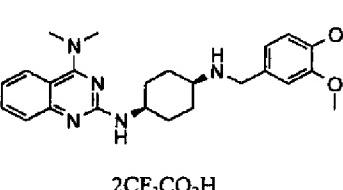
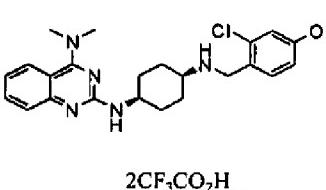
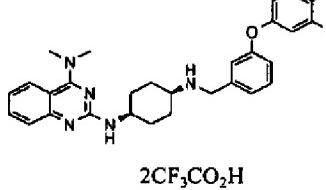
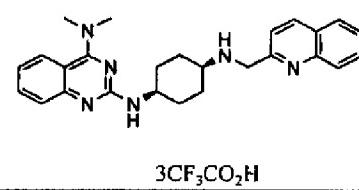
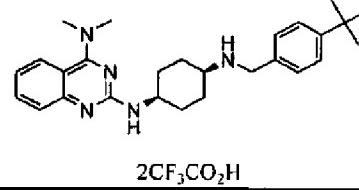
【表516】

(表のつづき)

3233		382.2 ($M + H$)	2.67
3234		436.4 ($M + H$)	3.05
3235		394.4 ($M + H$)	2.75
3236		420.4 ($M + H$)	2.82
3237		426.4 ($M + H$)	3.17
3238		468.4 ($M + H$)	3.44

【表517】

(表のつづき)

3239	 2CF ₃ CO ₂ H	452.2 (M + H)	2.69
3240	 2CF ₃ CO ₂ H	436.4 (M + H)	2.80
3241	 2CF ₃ CO ₂ H	426.2 (M + H)	2.79
3242	 2CF ₃ CO ₂ H	536.4 (M + H)	3.75
3243	 3CF ₃ CO ₂ H	427.2 (M + H)	2.95
3244	 2CF ₃ CO ₂ H	432.4 (M + H)	3.41

【表518】

(表のつづき)

3245		434.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.84
3246		410.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.02
3247		427.4 (M + H) 3CF ₃ CO ₂ H	2.61
3248		450.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.91
3249		460.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.19
3250		468.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.79

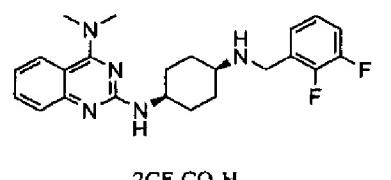
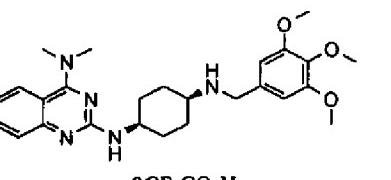
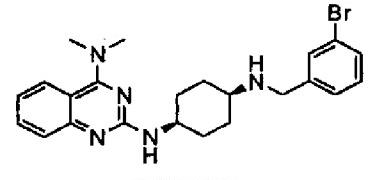
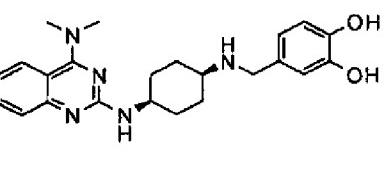
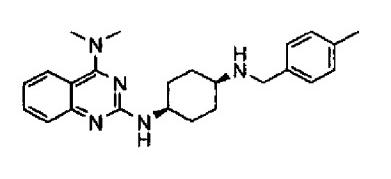
【表519】

(表のつづき)

3251		394.4 (M + H)	2.83
3252		454.2 (M + H)	3.08
3253		392.4 (M + H)	2.73
3254		450.4 (M + H)	2.92
3255		510.4 (M + H)	3.17
3256		428.2 (M + H)	3.08

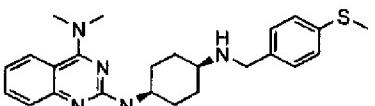
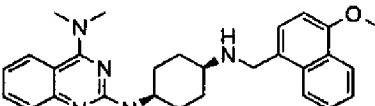
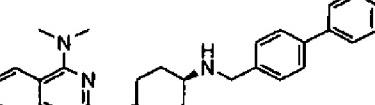
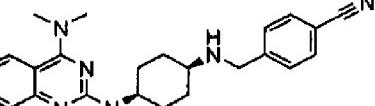
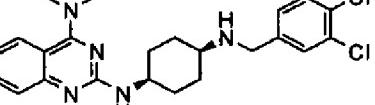
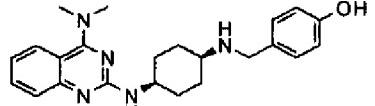
【表520】

(表のつづき)

3257	 2CF ₃ CO ₂ H	392.4 (M + H)	2.63
3258	 2CF ₃ CO ₂ H	412.2 (M + H)	2.83
3259	 2CF ₃ CO ₂ H	466.4 (M + H)	2.89
3260	 2CF ₃ CO ₂ H	454.0 (M + H)	3.05
3261	 2CF ₃ CO ₂ H	408.2 (M + H)	2.53
3262	 2CF ₃ CO ₂ H	390.4 (M + H)	2.92

【表521】

(表のつづき)

3263	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	422.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.05
3264	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	456.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.25
3265	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	452.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.37
3266	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	401.2 ($\text{M} + \text{H}$)	2.76
3267	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.17
3268	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	392.4 ($\text{M} + \text{H}$)	2.61

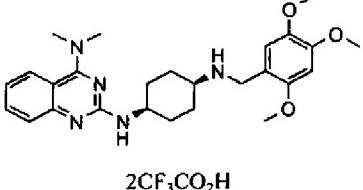
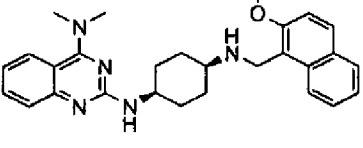
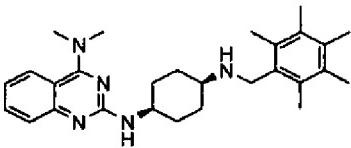
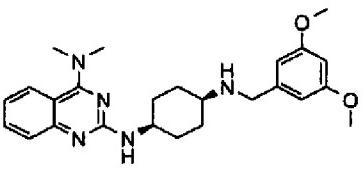
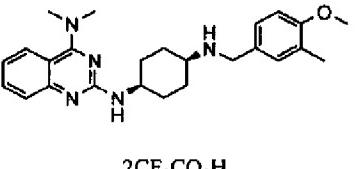
【表522】

(表のつづき)

3269		406.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.86
3270		365.4 (M + H) 3CF ₃ CO ₂ H	2.61
3271		420.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.83
3272		466.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.10
3273		514.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.13
3274		444.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.17

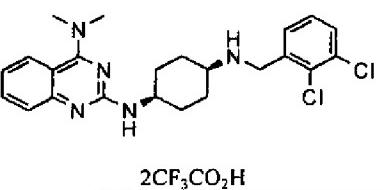
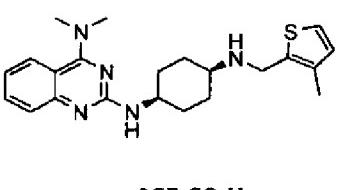
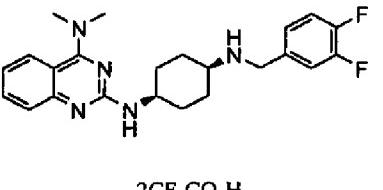
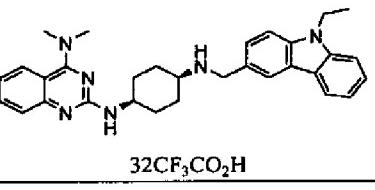
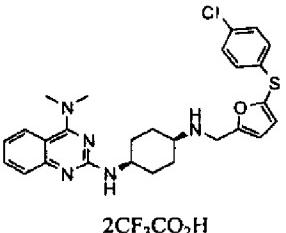
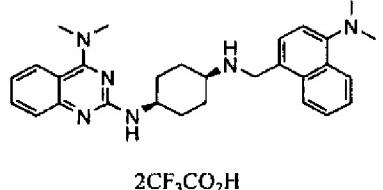
【表523】

(表のつづき)

3275	 2CF ₃ CO ₂ H	466.4 (M + H)	2.86
3276	 2CF ₃ CO ₂ H	456.2 (M + H)	3.22
3277	 2CF ₃ CO ₂ H	446.6 (M + H)	3.45
3278	 2CF ₃ CO ₂ H	436.4 (M + H)	2.95
3279	 2CF ₃ CO ₂ H	420.2 (M + H)	3.03
3280	 2CF ₃ CO ₂ H	382.4 (M + H)	2.72

【表524】

(表のつづき)

3281	 2CF ₃ CO ₂ H	444.4 (M + H)	3.07
3282	 2CF ₃ CO ₂ H	396.2 (M + H)	2.79
3283	 2CF ₃ CO ₂ H	412.4 (M + H)	2.95
3284	 32CF ₃ CO ₂ H	493.4 (M + H)	3.57
3285	 2CF ₃ CO ₂ H	508.2 (M + H)	3.52
3286	 2CF ₃ CO ₂ H	469.6 (M + H)	2.76

【表525】

(表のつづき)

3287		493.2 (M + H)	3.17
3288		460.2 (M + H)	2.95
3289		484.2 (M + H)	3.14
3290		462.2 (M + H)	3.11
3291		462.2 (M + H)	3.11
3292		476.4 (M + H)	3.39

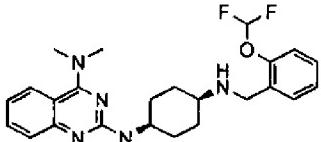
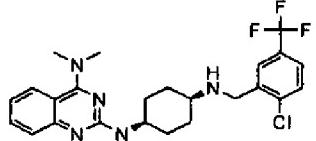
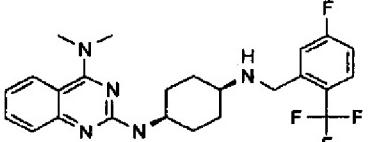
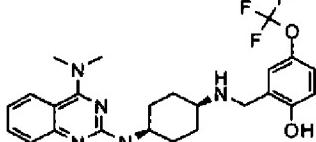
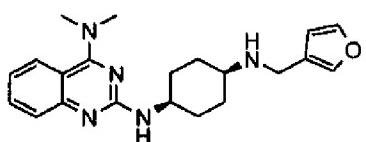
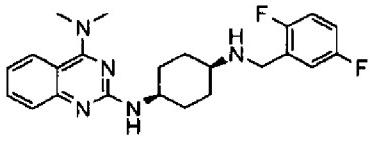
【表526】

(表のつづき)

3293		420.4 (M + H)	3.05
3294		464.2 (M + H)	3.21
3295		424.2 (M + H)	2.94
3296		419.4 (M + H)	2.51
3297		366.4 (M + H)	2.26
3298		424.2 (M + H)	2.93

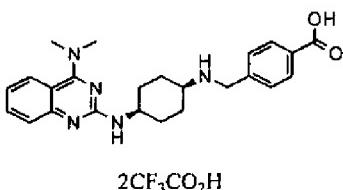
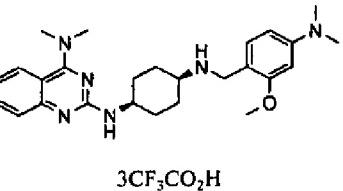
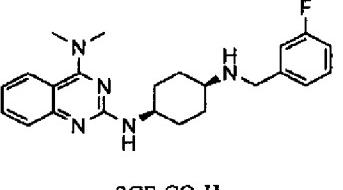
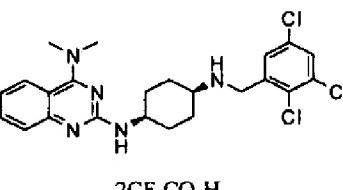
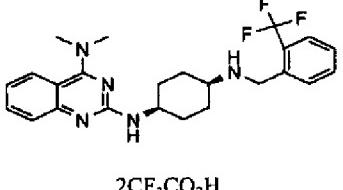
【表527】

(表のつづき)

3299		442.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.97
3300		478.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.19
3301		462.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.05
3302		476.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.20
3303		366.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.64
3304		412.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.85

【表528】

(表のつづき)

3305	 2CF ₃ CO ₂ H	420.4 (M + H)	2.67
3306	 3CF ₃ CO ₂ H	449.4 (M + H)	2.74
3307	 2CF ₃ CO ₂ H	394.4 (M + H)	2.86
3308	 2CF ₃ CO ₂ H	478.2 (M + H)	3.38
3309	 2CF ₃ CO ₂ H	444.4 (M + H)	3.09
3310	 2CF ₃ CO ₂ H	376.4 (M + H)	2.82

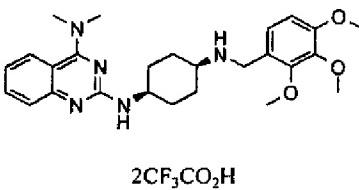
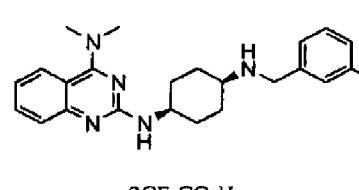
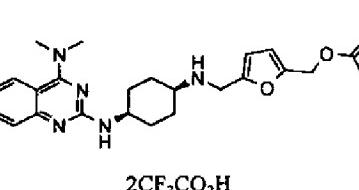
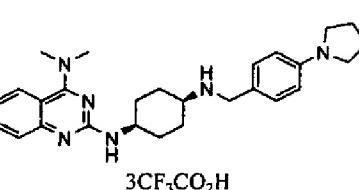
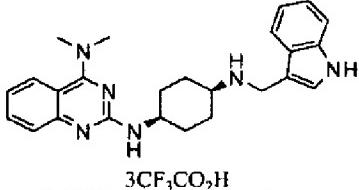
【表529】

(表のつづき)

3311		406.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.87
3312		436.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.91
3313		426.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.13
3314		436.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.99
3315		454.0 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.97
3316		412.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	2.92

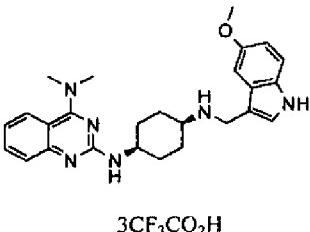
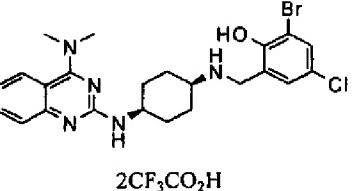
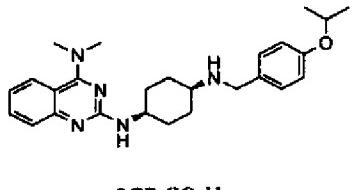
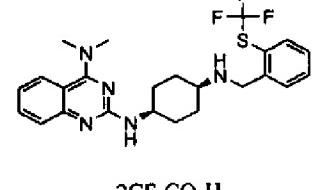
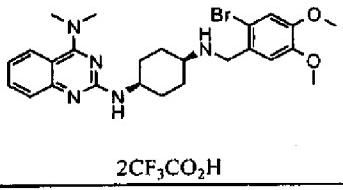
【表530】

(表のつづき)

3317	 2CF ₃ CO ₂ H	466.4 (M + H)	2.95
3318	 2CF ₃ CO ₂ H	390.4 (M + H)	2.95
3319	 2CF ₃ CO ₂ H	396.2 (M + H)	2.89
3320	 2CF ₃ CO ₂ H	438.2 (M + H)	2.76
3321	 3CF ₃ CO ₂ H	445.4 (M + H)	3.16
3322	 3CF ₃ CO ₂ H	415.4 (M + H)	2.96

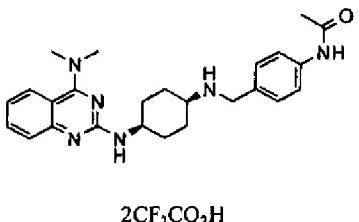
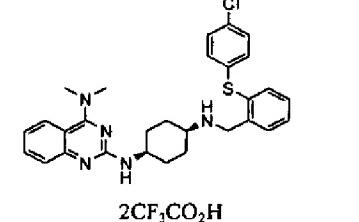
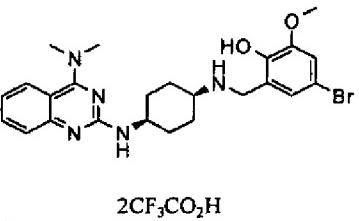
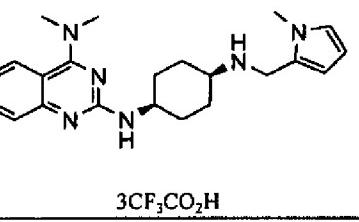
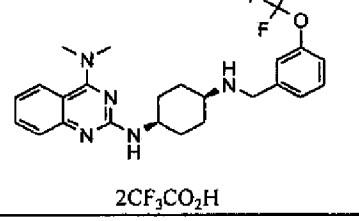
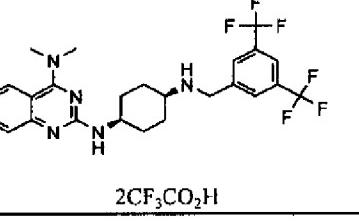
【表531】

(表のつづき)

3323	 3CF ₃ CO ₂ H	445.4 (M + H)	2.96
3324	 2CF ₃ CO ₂ H	504.2 (M + H)	3.11
3325	 2CF ₃ CO ₂ H	434.4 (M + H)	3.17
3326	 2CF ₃ CO ₂ H	476.2 (M + H)	3.27
3327	 2CF ₃ CO ₂ H	514.4 (M + H)	3.07
3328	 2CF ₃ CO ₂ H	462.2 (M + H)	2.99

【表532】

(表のつづき)

3329	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	433.2 ($\text{M} + \text{H}$)	2.63
3330	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.63
3331	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	500.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.09
3332	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	379.4 ($\text{M} + \text{H}$)	2.77
3333	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.31
3334	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	512.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.51

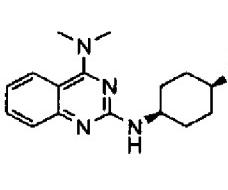
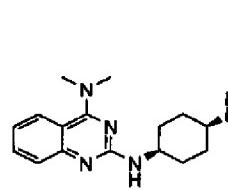
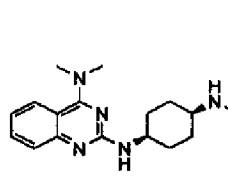
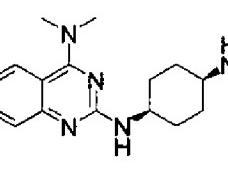
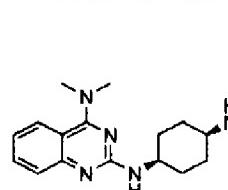
【表533】

(表のつづき)

3335	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	512.6 (M + H)	3.51
3336	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	3.39
3337	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.4 (M + H)	3.42
3338	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.4 (M + H)	3.17
3339	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	3.13
3340	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	462.2 (M + H)	3.21

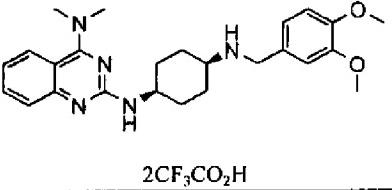
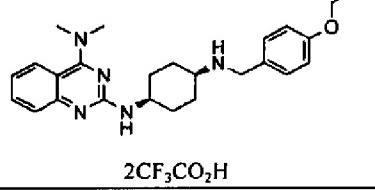
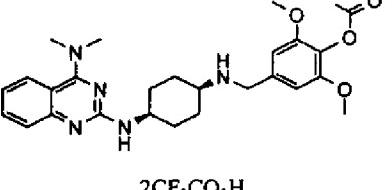
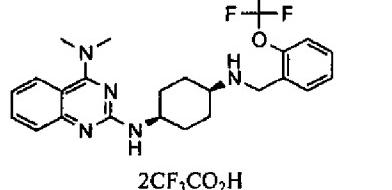
【表534】

(表のつづき)

3341	 2CF ₃ CO ₂ H	424.2 (M + H)		2.97
3342	 2CF ₃ CO ₂ H	444.6 (M + H)		3.16
3343	 3CF ₃ CO ₂ H	469.4 (M + H)		3.47
3344	 2CF ₃ CO ₂ H	456.4 (M + H)		3.47
3345	 2CF ₃ CO ₂ H	457.4 (M + H)		3.09
3346	 2CF ₃ CO ₂ H	458.2 (M + H)		3.37

【表535】

(表のつづき)

3347	 2CF ₃ CO ₂ H	436.4 (M + H)	2.83
3348	 2CF ₃ CO ₂ H	434.4 (M + H)	3.30
3349	 2CF ₃ CO ₂ H	494.4 (M + H)	2.98
3350	 2CF ₃ CO ₂ H	406.4 (M + H)	2.80
3351	 2CF ₃ CO ₂ H	460.4 (M + H)	3.20
3352	 2CF ₃ CO ₂ H	390.4 (M + H)	2.97

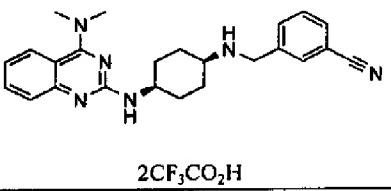
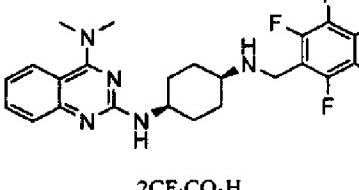
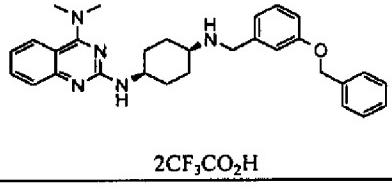
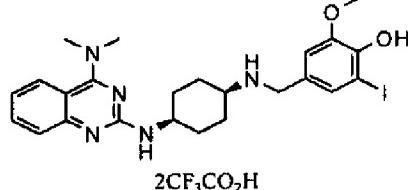
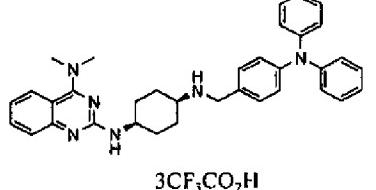
【表536】

(表のつづき)

3353	 2CF ₃ CO ₂ H	444.2 (M + H)	3.01
3354	 3CF ₃ CO ₂ H	380.2 (M + H)	2.27
3355	 2CF ₃ CO ₂ H	491.4 (M + H)	2.55
3356	 2CF ₃ CO ₂ H	410.4 (M + H)	3.05
3357	 2CF ₃ CO ₂ H	422.2 (M + H)	2.69
3358	 2CF ₃ CO ₂ H	418.6 (M + H)	3.36

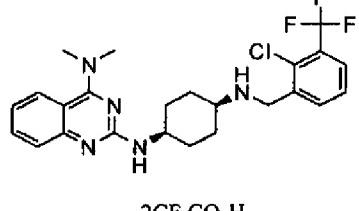
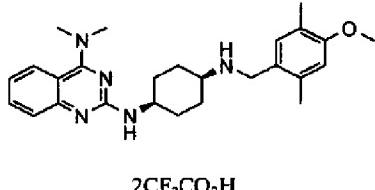
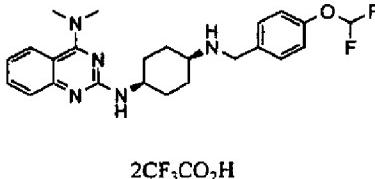
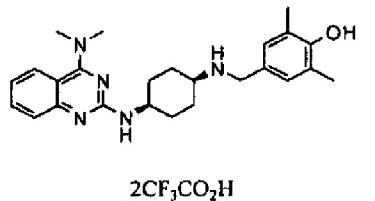
【表537】

(表のつづき)

3359	 2CF ₃ CO ₂ H	410.4 (M + H)	2.97
3360	 2CF ₃ CO ₂ H	401.2 (M + H)	2.81
3361	 2CF ₃ CO ₂ H	466.2 (M + H)	3.01
3362	 2CF ₃ CO ₂ H	482.4 (M + H)	3.43
3363	 2CF ₃ CO ₂ H	548.4 (M + H)	3.03
3364	 3CF ₃ CO ₂ H	543.6 (M + H)	3.95

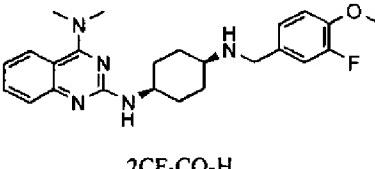
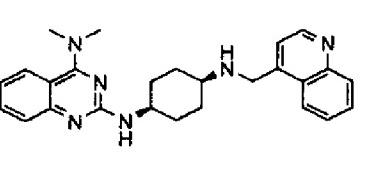
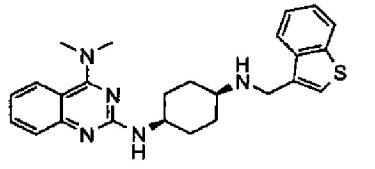
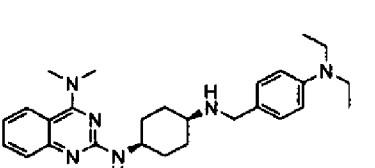
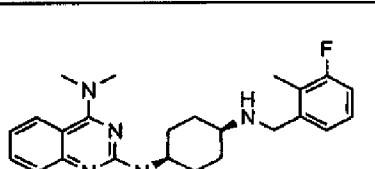
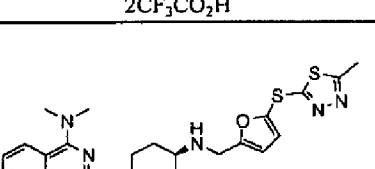
【表538】

(表のつづき)

3365	 2CF ₃ CO ₂ H	478.4 (M + H)	3.64
3366	 2CF ₃ CO ₂ H	478.4 (M + H)	3.29
3367	 2CF ₃ CO ₂ H	434.4 (M + H)	3.20
3368	 2CF ₃ CO ₂ H	442.4 (M + H)	3.09
3369	 2CF ₃ CO ₂ H	420.4 (M + H)	2.87
3370	 2CF ₃ CO ₂ H	422.2 (M + H)	2.79

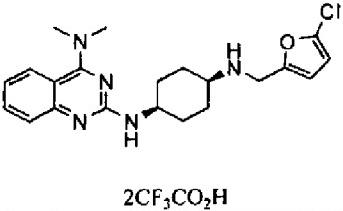
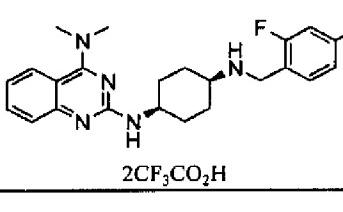
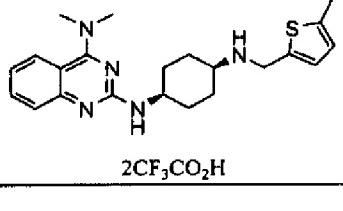
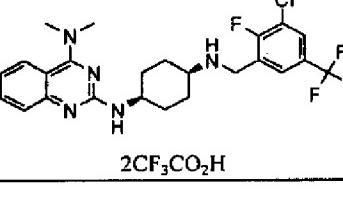
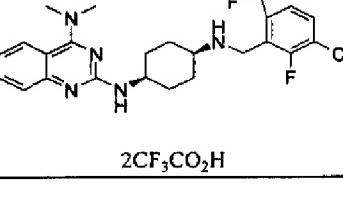
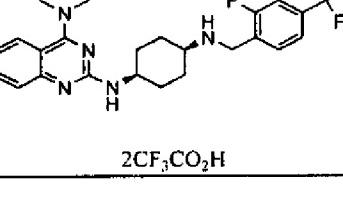
【表539】

(表のつづき)

3371	 2CF ₃ CO ₂ H	424.2 (M + H)	2.96
3372	 3CF ₃ CO ₂ H	427.2 (M + H)	2.53
3373	 2CF ₃ CO ₂ H	432.4 (M + H)	3.12
3374	 3CF ₃ CO ₂ H	447.4 (M + H)	2.45
3375	 2CF ₃ CO ₂ H	408.2 (M + H)	3.02
3376	 2CF ₃ CO ₂ H	496.4 (M + H)	2.81

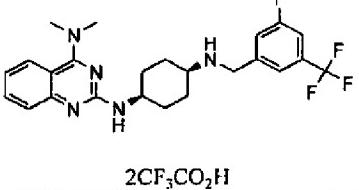
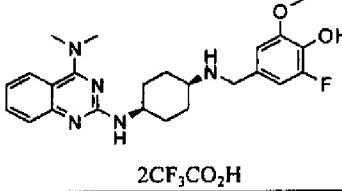
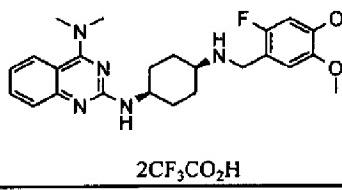
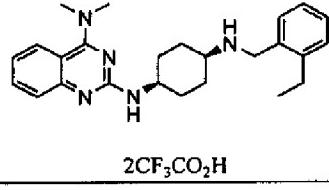
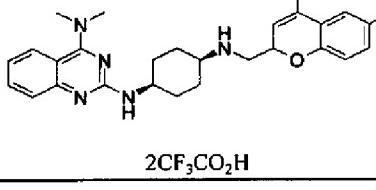
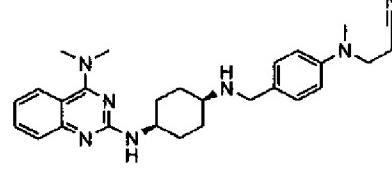
【表540】

(表のつづき)

3377	 2CF ₃ CO ₂ H	400.2 (M + H)	2.81
3378	 2CF ₃ CO ₂ H	520.2 (M + H)	3.14
3379	 2CF ₃ CO ₂ H	410.4 (M + H)	3.12
3380	 2CF ₃ CO ₂ H	496.4 (M + H)	3.40
3381	 2CF ₃ CO ₂ H	496.4 (M + H)	3.17
3382	 2CF ₃ CO ₂ H	462.2 (M + H)	3.19

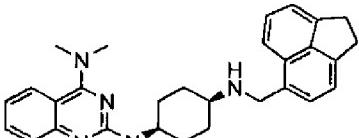
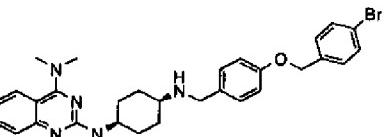
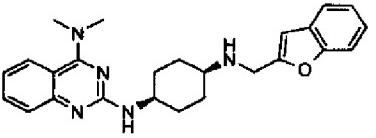
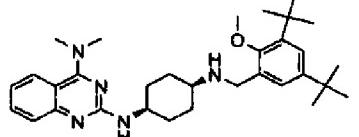
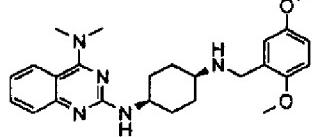
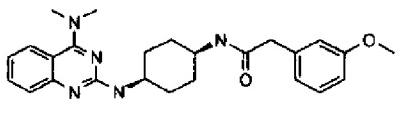
【表541】

(表のつづき)

3383	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	462.2 (M + H)	3.28
3384	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.4 (M + H)	2.74
3385	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.2 (M + H)	2.89
3386	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.4 (M + H)	3.09
3387	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	482.2 (M + H)	3.29
3388	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.4 (M + H)	2.99

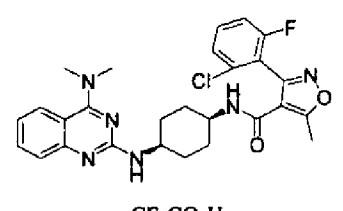
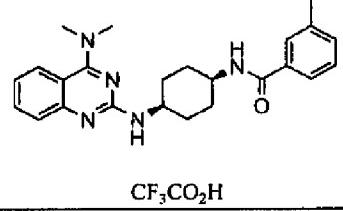
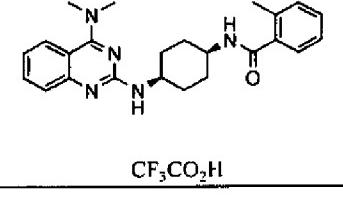
【表542】

(表のつづき)

3389	 2CF ₃ CO ₂ H	452.2 (M + H)	3.40
3390	 2CF ₃ CO ₂ H	560.2 (M + H)	3.73
3391	 2CF ₃ CO ₂ H	416.4 (M + H)	2.99
3392	 2CF ₃ CO ₂ H	518.6 (M + H)	4.08
3393	 2CF ₃ CO ₂ H	436.4 (M + H)	2.95
3394	 CF ₃ CO ₂ H	434.4 (M + H)	3.30

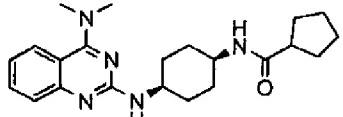
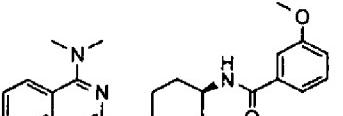
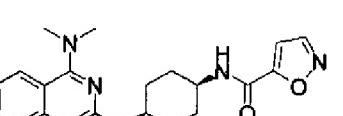
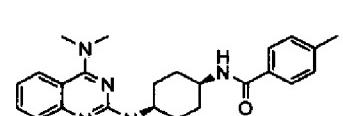
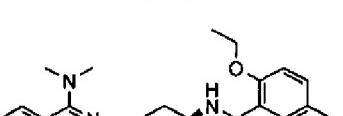
【表543】

(表のつづき)

3395		440.4 (M + H)	4.26
3396		458.2 (M + H)	4.39
3397		480.4 (M + H)	4.37
3398		523.6 (M + H)	4.15
3399		404.4 (M + H)	3.46
3400		404.4 (M + H)	3.75

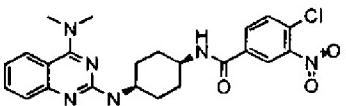
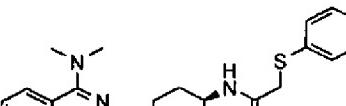
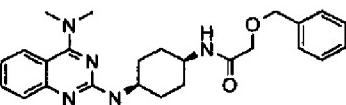
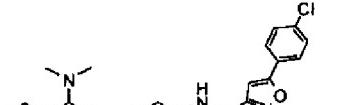
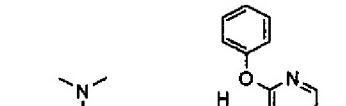
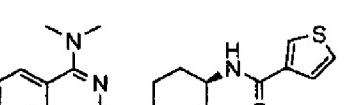
【表544】

(表のつづき)

3401	 <chem>CN(C)c1cc2c(N)nc3c2[nH]1C[C@H]1CC[C@@H](N1C(=O)C1)C1CCCC1</chem>	382.4 (M + H)	3.65
3402	 <chem>CN(C)c1cc2c(N)nc3c2[nH]1C[C@H]1CC[C@@H](N1C(=O)C1)C1CCCC1</chem>	420.4 (M + H)	3.81
3403	 <chem>CN(C)c1cc2c(N)nc3c2[nH]1C[C@H]1CC[C@@H](N1C(=O)C1)C1CCCC1</chem>	381.2 (M + H)	3.33
3404	 <chem>CN(C)c1cc2c(N)nc3c2[nH]1C[C@H]1CC[C@@H](N1C(=O)C1)C1CCCC1</chem>	404.4 (M + H)	3.93
3405	 <chem>CN(C)c1cc2c(N)nc3c2[nH]1C[C@H]1CC[C@@H](N1C(=O)C1)C1CCCC1</chem>	435.2 (M + H)	3.40
3406	 <chem>CN(C)c1cc2c(N)nc3c2[nH]1C[C@H]1CC[C@@H](N1C(=O)C1)C1CCCC1</chem>	484.4 (M + H)	4.15

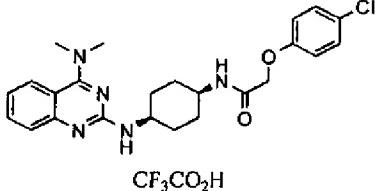
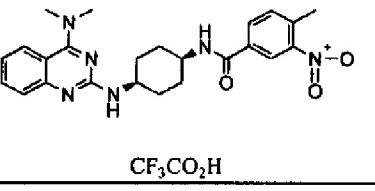
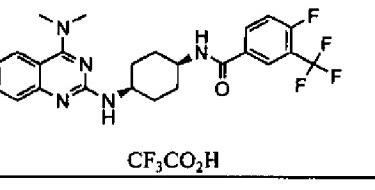
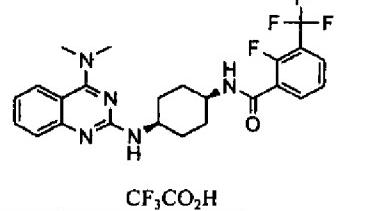
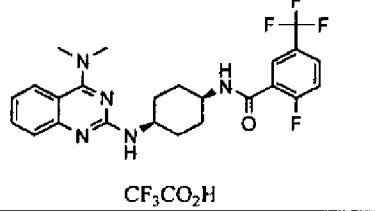
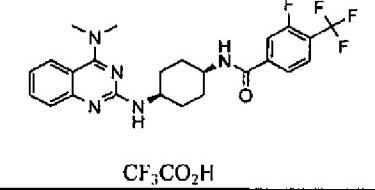
【表545】

(表のつづき)

3407		469.4 (M + H)	4.20
	CF ₃ CO ₂ H		
3408		436.2 (M + H)	3.88
	CF ₃ CO ₂ H		
3409		434.4 (M + H)	3.91
	CF ₃ CO ₂ H		
3410		558.4 (M + H)	4.92
	CF ₃ CO ₂ H		
3411		483.4 (M + H)	4.08
	2CF ₃ CO ₂ H		
3412		396.2 (M + H)	3.68
	CF ₃ CO ₂ H		

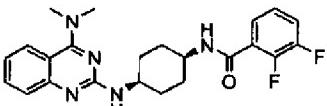
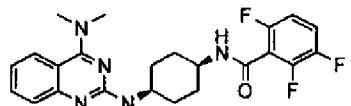
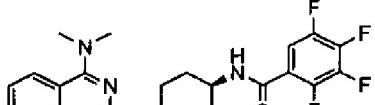
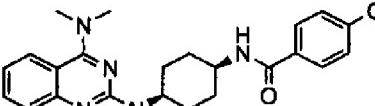
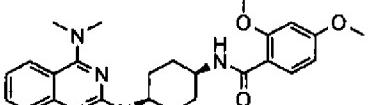
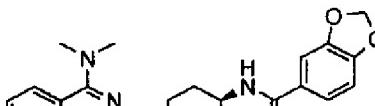
【表546】

(表のつづき)

3413		454.2 (M + H)	3.70
3414		449.4 (M + H)	4.09
3415		476.2 (M + H)	4.33
3416		476.4 (M + H)	3.60
3417		476.4 (M + H)	4.23
3418		476.4 (M + H)	4.38

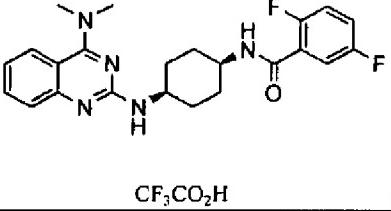
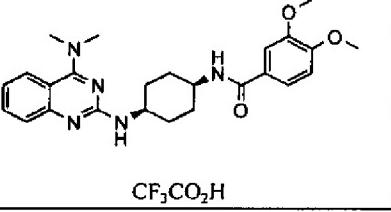
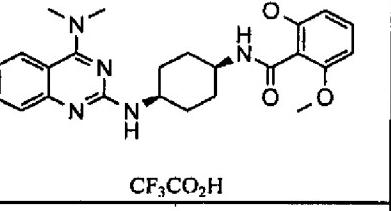
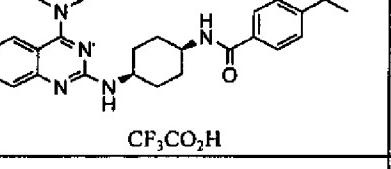
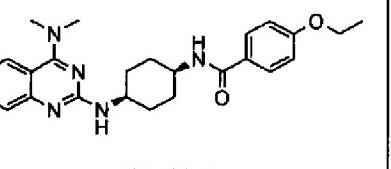
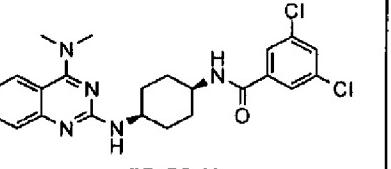
【表547】

(表のつづき)

3419	 CF ₃ CO ₂ H	426.2 (M + H)	3.87
3420	 CF ₃ CO ₂ H	444.4 (M + H)	3.86
3421	 CF ₃ CO ₂ H	462.2 (M + H)	4.15
3422	 CF ₃ CO ₂ H	424.2 (M + H)	4.06
3423	 CF ₃ CO ₂ H	450.4 (M + H)	4.03
3424	 CF ₃ CO ₂ H	434.2 (M + H)	3.75

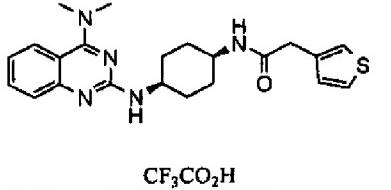
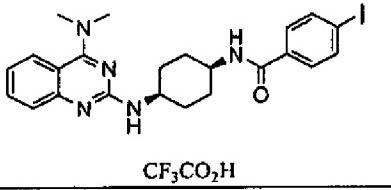
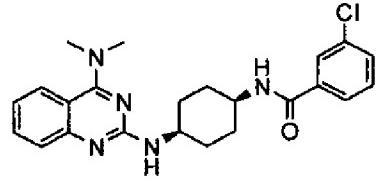
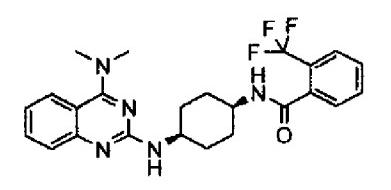
【表548】

(表のつづき)

3425	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4cc(F)cc(F)cc4</chem>	426.2 (M + H)	3.88
3426	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4ccc(O)c(O)c4</chem>	450.4 (M + H)	3.64
3427	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4ccc(O)c(O)c4</chem>	450.4 (M + H)	3.55
3428	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4cc(C)cc(C)cc4</chem>	418.6 (M + H)	4.17
3429	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4ccc(O)cc4</chem>	434.4 (M + H)	4.03
3430	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4ccc(Cl)c(Cl)cc4</chem>	458.2 (M + H)	4.45

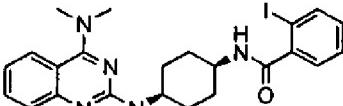
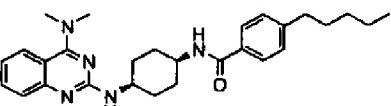
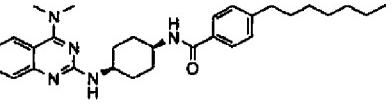
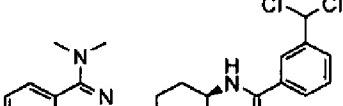
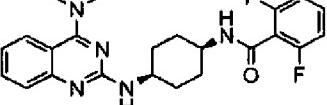
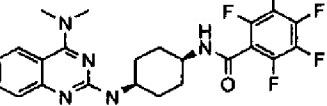
【表549】

(表のつづき)

3431	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)N(C)c5ccccc5C#N</chem>	415.4 (M + H)	3.76
3432	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)N(C)c5ccccc5CCCCCCCC</chem>	474.4 (M + H)	5.06
3433	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)N(C)c5ccsc5C=C</chem>	410.2 (M + H)	3.64
3434	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)N(C)c5ccccc5I</chem>	516.2 (M + H)	4.24
3435	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)N(C)c5ccccc5Cl</chem>	424.2 (M + H)	4.09
3436	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2Nc3ccccc3[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)N(C)c5cc(F)(F)c(F)c(F)c5</chem>	458.2 (M + H)	3.89

【表550】

(表のつづき)

3437	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccccc4I</chem>	516.2 (M + H)	3.88
3438	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccccc4CCCCCCCC</chem>	460.4 (M + H)	4.86
3439	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccccc4CCCCCCCCCCCC</chem>	488.4 (M + H)	4.70
3440	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccccc4CC(Cl)=CC(Cl)</chem>	472.4 (M + H)	4.29
3441	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4ccccc4F(F)F</chem>	426.2 (M + H)	3.69
3442	 <chem>CN(C)C1=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3CNC(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c(F)c4</chem>	480.2 (M + H)	4.16

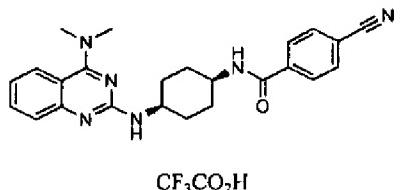
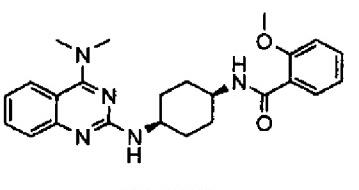
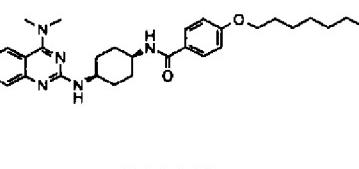
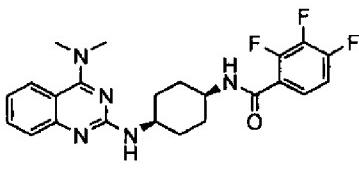
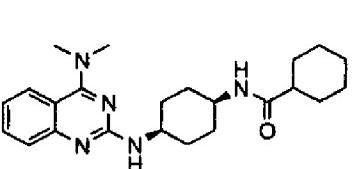
【表551】

(表のつづき)

3443	 CF ₃ CO ₂ H	458.2 (M + H)	3.91
3444	 CF ₃ CO ₂ H	450.4 (M + H)	3.95
3445	 CF ₃ CO ₂ H	444.4 (M + H)	4.01
3446	 CF ₃ CO ₂ H	426.2 (M + H)	4.00
3447	 CF ₃ CO ₂ H	408.4 (M + H)	3.75
3448	 CF ₃ CO ₂ H	446.6 (M + H)	4.65

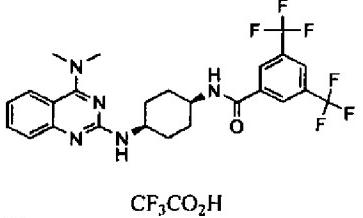
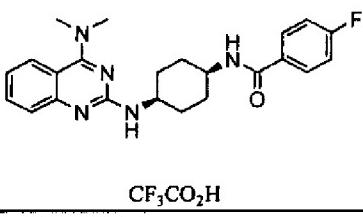
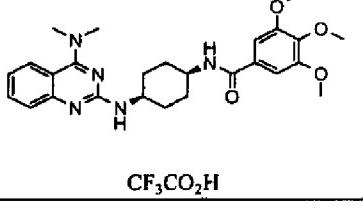
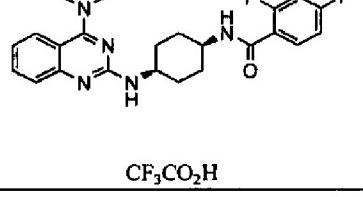
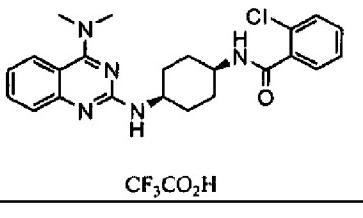
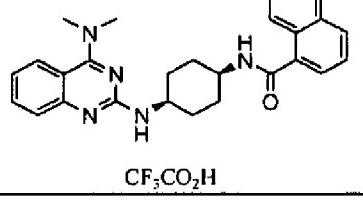
【表552】

(表のつづき)

3449		415.2 (M + H)	3.75
3450		420.4 (M + H)	3.91
3451		490.4 (M + H)	4.99
3452		504.4 (M + H)	5.16
3453		444.4 (M + H)	4.00
3454		396.2 (M + H)	3.85

【表553】

(表のつづき)

3455		526.6 (M + H)	4.69
3456		408.4 (M + H)	3.30
3457		480.4 (M + H)	3.76
3458		426.2 (M + H)	3.86
3459		424.2 (M + H)	3.76
3460		440.4 (M + H)	4.05

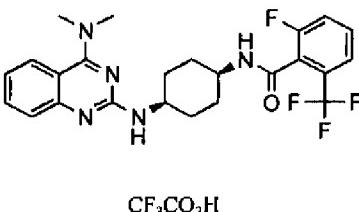
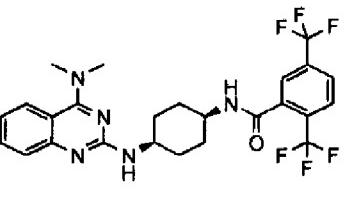
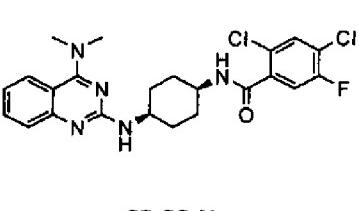
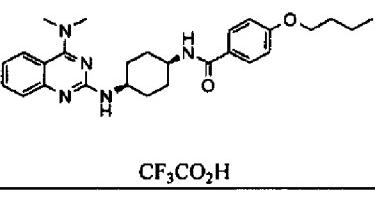
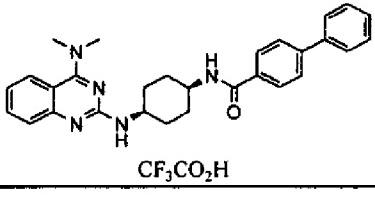
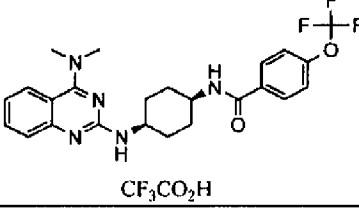
【表554】

(表のつづき)

3461		458.4 (M + H)	4.25
3462		408.2 (M + H)	3.84
3463		458.2 (M + H)	4.25
3464		446.6 (M + H)	4.44
3465		470.2 (M + H)	4.13
3466		476.2 (M + H)	4.25

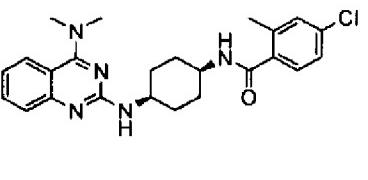
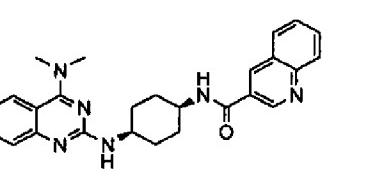
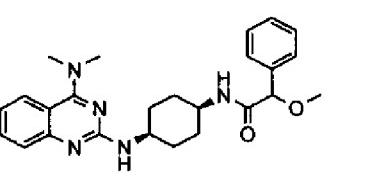
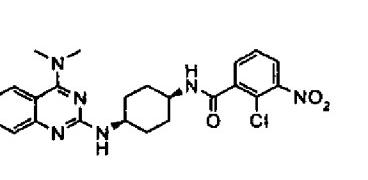
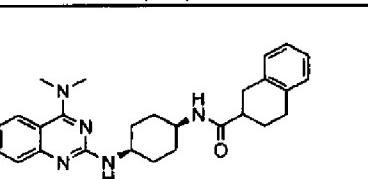
【表555】

(表のつづき)

3467	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4ccccc4(F)(F)F</chem>	476.2 (M + H)	3.92
3468	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4ccccc4(F)(F)F</chem>	526.4 (M + H)	4.31
3469	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4cc(Cl)c(F)cc4Cl</chem>	476.2 (M + H)	4.15
3470	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4ccc(OCCCC)cc4</chem>	462.2 (M + H)	4.48
3471	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4ccc(cc4Cc1ccccc1)Cc1ccccc1</chem>	466.4 (M + H)	4.45
3472	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2N[C@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)c4ccc(cc4F(F)F)Cc1ccccc1</chem>	474.4 (M + H)	4.29

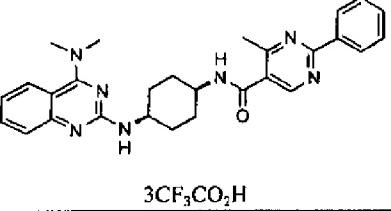
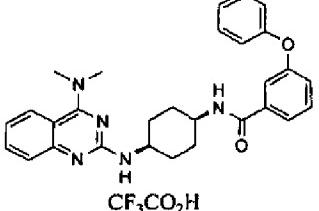
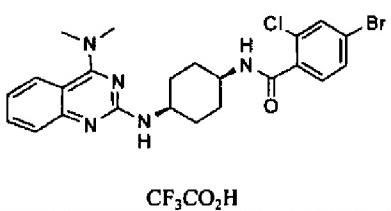
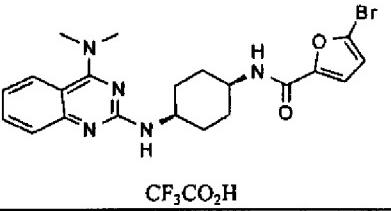
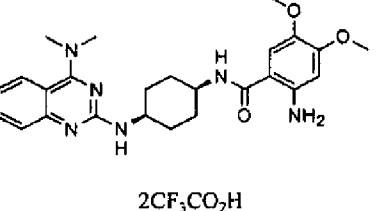
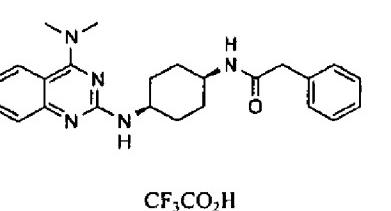
【表556】

(表のつづき)

3473	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1C[C@H]1CCCC[C@H](N1C(=O)c3cc(F)cc(Br)cc3)[C@H](O)c4cc(F)cc(Br)cc4</chem>	486.2 (M + H)	4.32
3474	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1C[C@H]1CCCC[C@H](N1C(=O)c3cc(Cl)cc4ccccc4c3)[C@H](O)c5cc(Cl)cc4ccccc4c5</chem>	438.4 (M + H)	4.31
3475	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1C[C@H]1CCCC[C@H](N1C(=O)c3cc4ccccc4cc3)[C@H](O)c5cc4ccccc4c5</chem>	441.4 (M + H)	3.75
3476	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1C[C@H]1CCCC[C@H](N1C(=O)c2ccccc2OCC(=O)c3ccccc3)[C@H](O)c4ccccc4</chem>	434.4 (M + H)	4.10
3477	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1C[C@H]1CCCC[C@H](N1C(=O)c3cc(Cl)c4cc([N+](=O)[O-])cc4cc3)[C@H](O)c5cc(Cl)c4cc([N+](=O)[O-])cc4c5</chem>	469.4 (M + H)	4.19
3478	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1C[C@H]1CCCC[C@H](N1C(=O)c2ccccc2Cc3ccccc3)[C@H](O)c4ccccc4</chem>	444.4 (M + H)	4.36

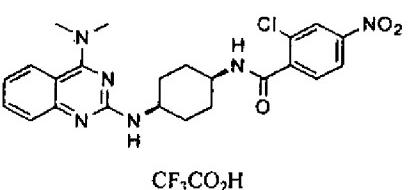
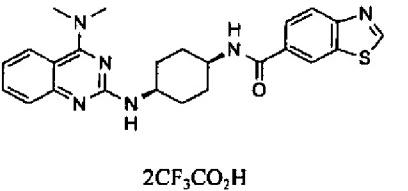
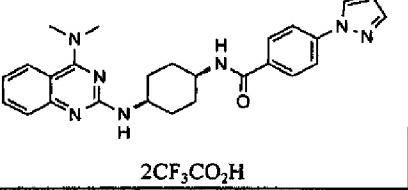
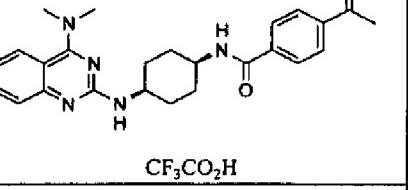
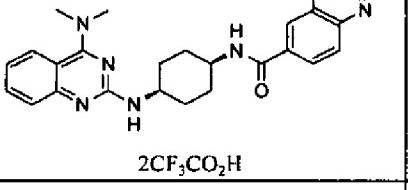
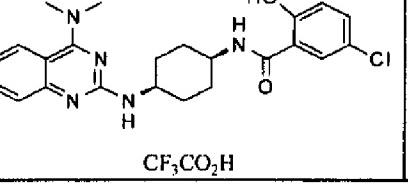
【表557】

(表のつづき)

3479	 3CF ₃ CO ₂ H	482.4 (M + H)	4.35
3480	 CF ₃ CO ₂ H	482.4 (M + H)	4.64
3481	 CF ₃ CO ₂ H	502.2 (M + H)	4.37
3482	 CF ₃ CO ₂ H	458.2 (M + H)	4.08
3483	 2CF ₃ CO ₂ H	465.4 (M + H)	3.66
3484	 CF ₃ CO ₂ H	404.4 (M + H)	4.03

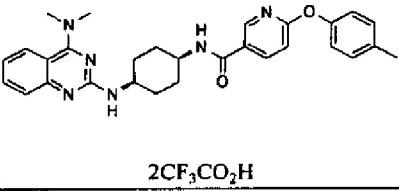
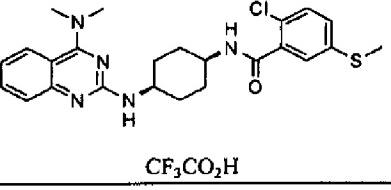
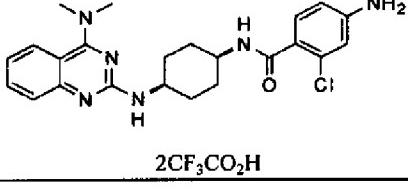
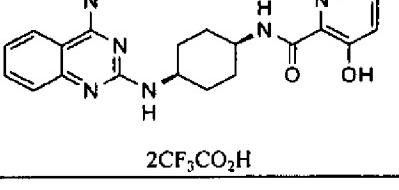
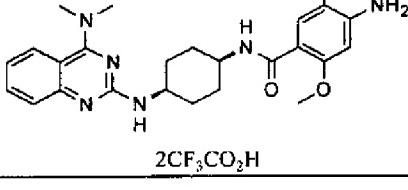
【表558】

(表のつづき)

3485		469.4 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.23
3486		447.4 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	3.94
3487		456.2 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	4.07
3488		432.4 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	3.99
3489		441.3 (M + H) 2CF ₃ CO ₂ H	1.70
3490		440.2 (M + H) CF ₃ CO ₂ H	4.57

【表559】

(表のつづき)

3491		393.4 (M + H)	4.01
3492		497.4 (M + H)	4.45
3493		470.2 (M + H)	2.40
3494		439.4 (M + H)	1.92
3495		407.4 (M + H)	2.30
3496		469.5 (M + H)	2.27

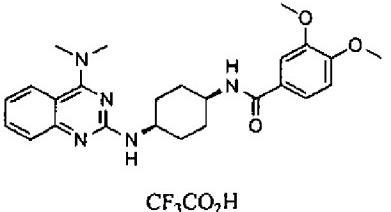
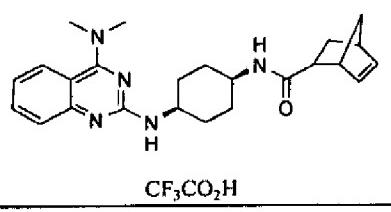
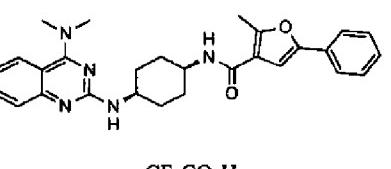
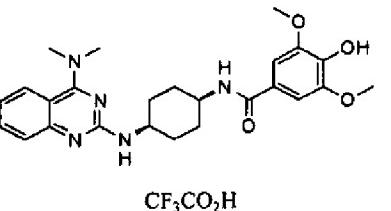
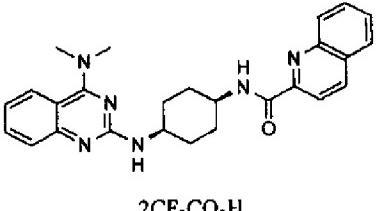
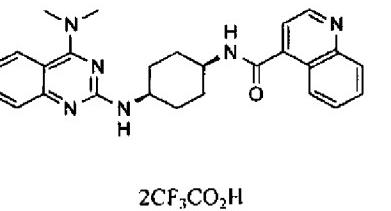
【表560】

(表のつづき)

3497	 2CF ₃ CO ₂ H	439.4 (M + H)	1.93
3498	 2CF ₃ CO ₂ H	407.4 (M + H)	1.62
3499	 CF ₃ CO ₂ H	416.3 (M + H)	2.34
3500	 CF ₃ CO ₂ H	460.4 (M + H)	2.46
3501	 CF ₃ CO ₂ H	465.4 (M + H)	4.13
3502	 2CF ₃ CO ₂ H	419.4 (M + H)	3.87

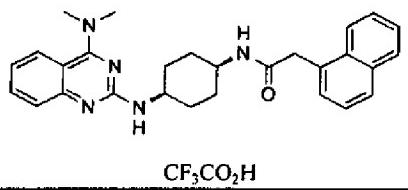
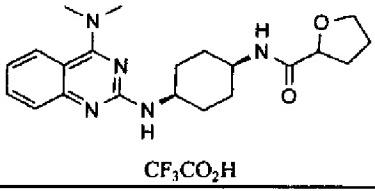
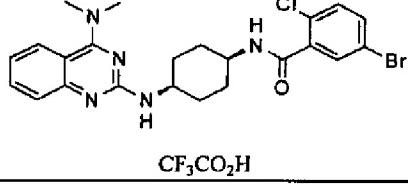
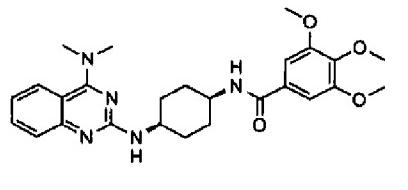
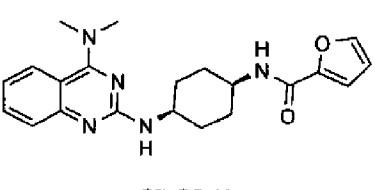
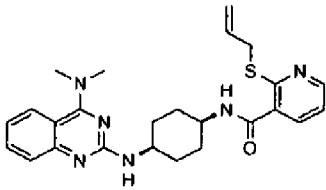
【表561】

(表のつづき)

3503		450.4 (M + H)	3.97
3504		406.2 (M + H)	2.18
3505		470.4 (M + H)	4.74
3506		466.4 (M + H)	3.83
3507		441.2 (M + H)	4.38
3508		441.2 (M + H)	3.62

【表562】

(表のつづき)

3509	 CF ₃ CO ₂ H	454.5 (M + H)	2.44
3510	 CF ₃ CO ₂ H	384.4 (M + H)	3.67
3511	 CF ₃ CO ₂ H	502.2 (M + H)	4.37
3512	 CF ₃ CO ₂ H	480.5 (M + H)	2.18
3513	 CF ₃ CO ₂ H	380.2 (M + H)	3.81
3514	 2CF ₃ CO ₂ H	463.2 (M + H)	4.23

【表563】

(表のつづき)

3515		443.4 (M + H)	2.12
3516		431.1 (M + H)	1.90
3517		474.4 (M + H)	5.05
3518		440.5 (M + H)	2.33
3519		464.5 (M + H)	2.20
3520		391.1 (M + H)	1.59

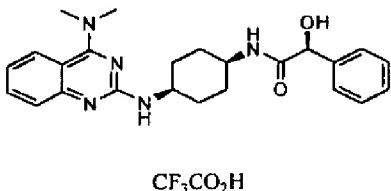
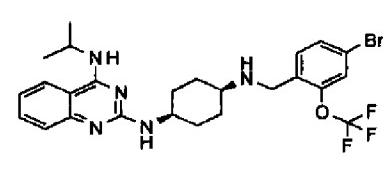
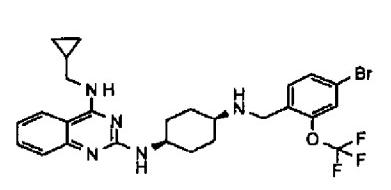
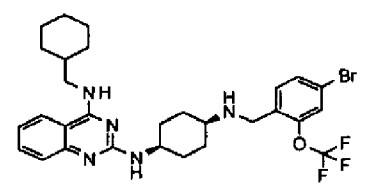
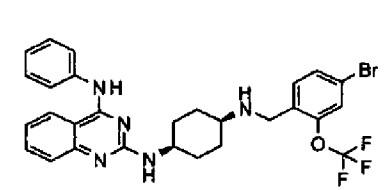
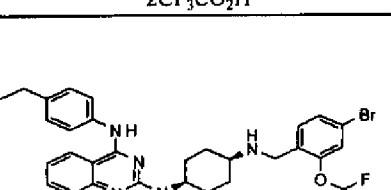
【表564】

(表のつづき)

3521		474.4 (M + H)	4.53
3522		542.2 (M + H)	2.26
3523		429.3 (M + H)	2.41
3524		494.6 (M + H)	2.59
3525		518.5 (M + H)	2.96
3526		420.4 (M + H)	2.19

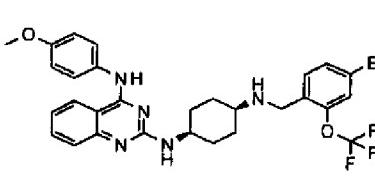
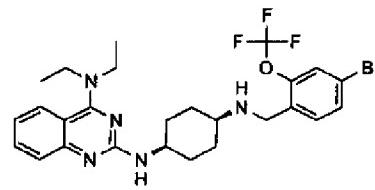
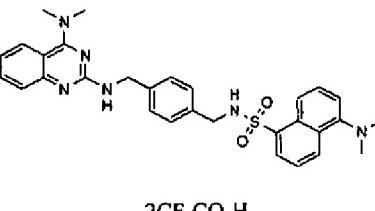
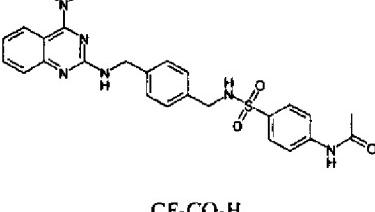
【表565】

(表のつづき)

3527	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]c1C[C@H]1CCCC[C@H]1NC(=O)c2ccccc2O</chem>	420.4 (M + H)	2.19
3528	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]c1C[C@H]1CCCC[C@H]1NC(Cc3ccccc3)Cc4cc(OCC(F)(F)F)c(cc4Br)Br</chem>	552.0 (M + H)	2.45
3529	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]c1C[C@H]1CCCC[C@H]1NC(Cc3ccccc3)Cc4cc(OCC(F)(F)F)c(cc4Br)Br</chem>	564.2 (M + H)	2.48
3530	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]c1C[C@H]1CCCC[C@H]1NC(Cc3ccccc3)Cc4cc(OCC(F)(F)F)c(cc4Br)Br</chem>	606.0 (M + H)	2.86
3531	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]c1C[C@H]1CCCC[C@H]1NC(Cc3ccccc3)Cc4cc(OCC(F)(F)F)c(cc4Br)Br</chem>	586.2 (M + H)	3.20
3532	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2[nH]c1C[C@H]1CCCC[C@H]1NC(Cc3ccccc3)Cc4cc(OCC(F)(F)F)c(cc4Br)Br</chem>	614.4 (M + H)	2.76

【表566】

(表のつづき)

3533		620.0 (M + H)	2.68
3534		616.0 (M + H)	2.56
3535		566.0 (M + H)	2.54
3536		532.2 (M + H)	3.35
3537		541.4 (M + H)	3.11
3538		505.2 (M + H)	2.98

【表567】

(表のつづき)

3539	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	556 ($\text{M} + \text{H}$)	3.37
3540	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.39
3541	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	504.4 ($\text{M} + \text{H}$)	3.61
3542	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	574.4 ($\text{M} + \text{H}$)	4.27
3543	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	508.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.17
3544	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	644.2 ($\text{M} + \text{H}$)	3.63

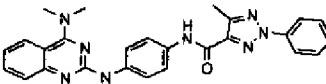
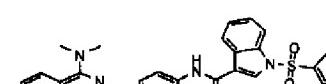
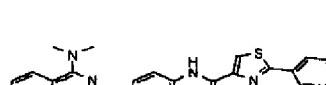
【表568】

(表のつづき)

3545		520.4 (M + H)	3.56
3546		504.2 (M + H)	3.25
3547		513.4 (M + H)	2.86
3548		616.2 (M + H)	3.73
3549		450.4 (M + H)	2.79
3550		466.2 (M + H)	3.35

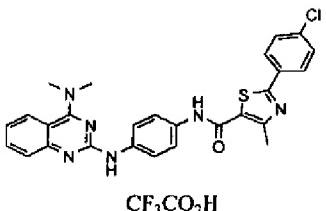
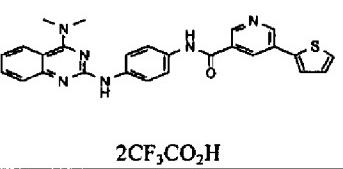
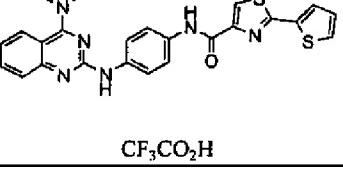
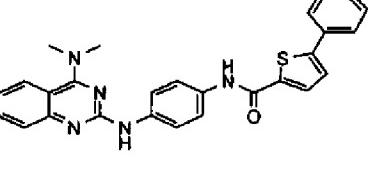
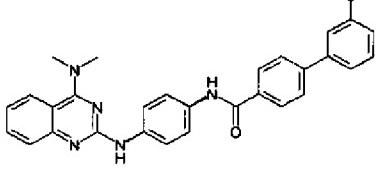
【表569】

(表のつづき)

3551		465.2 (M + H)	3.34
	2CF ₃ CO ₂ H		
3552		451.2 (M + H)	3.83
	CF ₃ CO ₂ H		
3553		451.2 (M + H)	4.10
	CF ₃ CO ₂ H		
3554		563.2 (M + H)	4.33
	CF ₃ CO ₂ H		
3555		468.4 (M + H)	3.66
	2CF ₃ CO ₂ H		
3556		467.4 (M + H)	2.85
	2CF ₃ CO ₂ H		

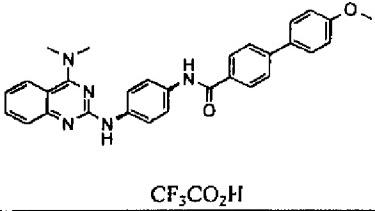
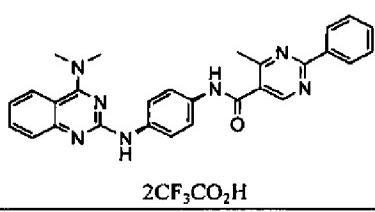
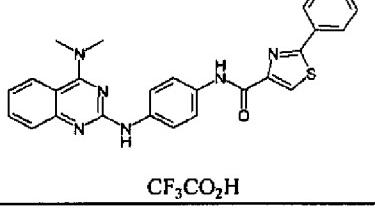
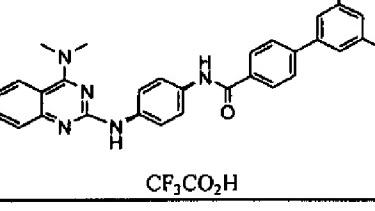
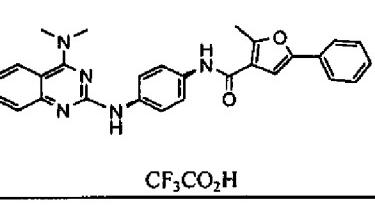
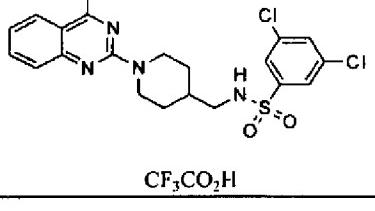
【表570】

(表のつづき)

3557	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)C(=O)N2Cc4ccc(Cl)cc4</chem>	515.4 (M + H)	3.52
3558	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)C(=O)C1=NOc2ccc(Cl)cc2</chem>	485.2 (M + H)	3.40
3559	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)C(=O)N2Cc4ccsc4</chem>	467.4 (M + H)	3.90
3560	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)C(=O)N2Cc4ccsc4</chem>	473.4 (M + H)	4.17
3561	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)C(=O)N2Cc4ccccc4</chem>	467.4 (M + H)	3.57
3562	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)C(=O)N2Cc4ccccc4</chem>	490.2 (M + H)	4.00

【表571】

(表のつづき)

3563		490.2 (M + H)	3.99
3564		476.2 (M + H)	3.76
3565		467.2 (M + H)	4.07
3566		528.2 (M + H)	4.53
3567		464.2 (M + H)	4.11
3568		494.0 (M + H)	3.43

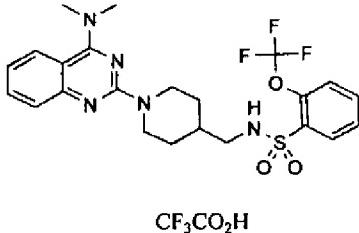
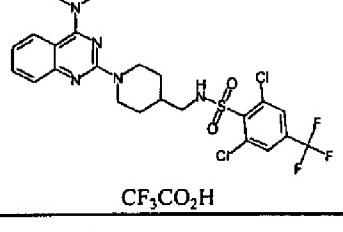
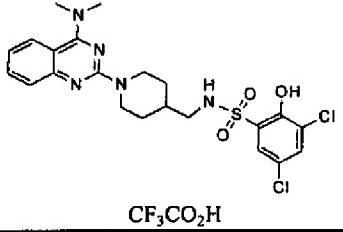
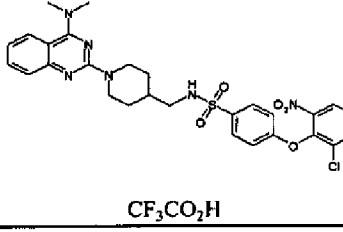
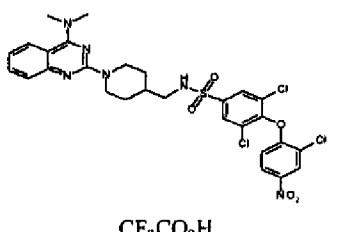
【表572】

(表のつづき)

3569	<p><chem>CN(C)c1cc2c(cc1[n+]2C)N(C)C[C@H](CNS(=O)(=O)c3ccc(F)cc3)Cc4ccccc4</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	444.0 ($M + H$)	3.03
3570	<p><chem>CN(C)c1cc2c(cc1[n+]2C)N(C)C[C@H](CNS(=O)(=O)c3ccc(F)cc3)Cc4ccccc4</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	552.0 ($M + H$)	3.30
3571	<p><chem>CN(C)c1cc2c(cc1[n+]2C)N(C)C[C@H](CNS(=O)(=O)c3ccc(F)cc3)Cc4ccccc4</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	510.0 ($M + H$)	3.37
3572	<p><chem>CN(C)c1cc2c(cc1[n+]2C)N(C)C[C@H](CNS(=O)(=O)c3ccc(F)cc3)Cc4ccccc4</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	562.0 ($M + H$)	3.66
3573	<p><chem>CN(C)c1cc2c(cc1[n+]2C)N(C)C[C@H](CNS(=O)(=O)c3ccc(F)cc3)Cc4ccccc4</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	622.0 ($M + H$)	3.61
3574	<p><chem>CN(C)c1cc2c(cc1[n+]2C)N(C)C[C@H](CNS(=O)(=O)c3ccc(F)cc3)Cc4ccccc4</chem></p> <p>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	588.0 ($M + H$)	3.59

【表573】

(表のつづき)

3575		510.0 (M + H)	3.31
3576		562.0 (M + H)	3.61
3577		510.0 (M + H)	3.35
3578		597.0 (M + H)	3.55
3579		665.0 (M + H)	4.02

【0650】

アッセイ手順

参考のために本明細書に組み込んである。米国特許出願番号09/826509を有する同時出願されている特許出願に記載のプロトコルに従い、本特許明細書中で同定および開示されている化合物をアッセイした。

【0651】

実施例3580

内在性MCH受容体の調製

内在性ヒトMCH受容体は、テンプレートとしてのゲノムDNAおよびrTthポリメラーゼ(Perkin Elmer)を、製造者により提供された緩衝液、各プライマー0.25μMおよび各4種のヌクレオチド0.2mMと共に使用するPCRにより得た。サイクル条件は、94°Cで1分、56°Cで1分および72°Cで1分20秒からなる30サイクルであつ

た。5' PCRプライマーは、配列：

5'-GTGAAGCTTGCCTCTGGTGCCTGCAGGAGG-3' (SEQ. ID. NO.:1)

でHind III部位を有し、さらに3'プライマーは、配列：

5'-GCAGAATTCCCGTGGCGTGTGGTGCCT-3' (SEQ. ID. NO.:2)

でEco RI部位を含んだ。

1. 3 kb PCRフラグメントを、Hind IIIおよびEco RIで消化し、CMV p発現ベクターのHind III-Eco RI部位中でクローニングした。この後、Lakayeらによるクローニング処理により、イントロン、遺伝子のコード領域が存在することが示された。したがって、テンプレートとしてClontech's marathon-ready hypothalamus cDNAおよび製造者が推奨するサイクリング条件のプロトコルを使用する5'RACE PCRにより、cDNAの5'末端を得た。第1および第2ラウンドPCRでの5'RACE PCRは、5'-CATGAGCTGGTGGATCATGAAGGG-3' (SEQ. ID. NO.:3)

および

5'-ATGAAGGGCATGCCAGGAGAAAG-3' (SEQ. ID. NO.:4)

であった。

核酸およびアミノ酸配列を、これにより求め、GenBankに存在する受入番号U71092の公表配列と照合した。

【0652】

実施例3581

非内在性の、構成的に活性なMCH受容体の調製

非内在性型のヒトMCH受容体の調製を、MCH-IC3-SST2突然変異を作ることにより行った（核酸配列に関しては、SEQ. ID. NO. : 7、アミノ酸配列に関してはSEQ. ID. NO. : 8参照）。blast（Blast）結果により、MCH受容体は、知られているSST2受容体に最も近い配列相同意を有することが示された。したがって、このキメラが構成的活性を示すかどうかを判別するために、MCH受容体の第3の細胞内ループ（「IC3」）を、SST2受容体のIC3のものに代えた。

MCH受容体のIC3を有するBamHI-BstEIフラグメントを、SST2のIC3を含む合成オリゴヌクレオチドに代えた。使用したPCRセンス突然変異誘発プライマーは、次の配列：

5'-GATCCTGCAGAAGGTGAAGTCCTCTGGATCCGAGTGGCTCTCTAAGAG

GAAGAAGTCTGAGAAGAAG-3' (SEQ. ID. NO.:9)を有し、アンチセンスプライマーは、次の配列

：

5'-GTGACCTTCTCTCAGACTCTCCTTAGAGGAGCCACTCGGATTCCAG

AGGACTTCACCTCTGCAG-3' (SEQ. ID. NO.:10)を有した。

内在性MCH受容体cDNAを、テンプレートとして使用した。

【0653】

実施例3582

GPCR融合タンパク質の調製

MCH受容体-Gi α 融合タンパク質構造は、次のように製造した：内在性MCH受容体のためにデザインされたプライマーは、次のものであった：

5'-GTGAAGCTTGCCTGGCAGGATGGACCTGG-3' (SEQ. ID. NO.:11; センス)、

5'-ATCTAGAGGTGCCTTGCTTCTG-3' (SEQ. ID. NO.:12; アンチセンス)。

センスおよびアンチセンスプライマーはそれぞれ、KB4およびXbaIに関する制限部位を含んだ。

PCRを利用して、前記のGi α 統一ベクター内で融合させるために、それぞれの受容体配列を守ったが、その際、それぞれ次のプロトコルを使用した：MCH受容体のためのcDNA 1.0 ngを、各プライマー（センスおよびアンチセンス）2 uL、1.0 mMのdNTP 3 uL、1.0 X Taq Plus（登録商標）Precision緩衝液 1.0 uL、Taq Plus（登録商標）Precisionポリメラーゼ（Stratagene

:#600211) 1 uLおよび水80uLを含む別々の管に加えた。MCH受容体のための反応温度およびサイクル時間は、次である：初めの変性ステップを、94°Cで5分間行い、さらに94°Cで30秒間；55°Cで30秒間；72°Cで2分間のサイクルで行った。最終伸長時間は、72°Cで10分間行った。PCR生成物を、1%アガロースゲルに流し、次いで精製した（データは示さない）。精製された生成物を、KB4およびXbaI (New England Biolabs)で消化し、所望のインサートを単離し、精製し、それぞれの制限部位で、Gi統一ベクターに連結した。正のクローニングを、次の形質転換により単離し、制限酵素消化により決定した；HEK293個を使用する発現を、下記のプロトコルに従い行った。MCH受容体：Gi-融合タンパク質のためのそれぞれの正のクローニングを塩基配列決定し、代表的な化合物の直接的な同定を可能にした。（核酸配列に関しては、SEQ. ID. NO. : 13、アミノ酸配列に関してはSEQ. ID. NO. : 14参照）。

内在性型のMCH受容体を、Giタンパク質から上流融合させたが、これは、ヌクレオチド1から1059に（SEE. ID. NO. : 13参照）およびアミノ酸基1から353（SEQ. ID. NO. : 14参照）に位置している。MCH受容体に関して、2個のアミノ酸基（6個のヌクレオチドの当量）が、内在性（または非内在性）GPCRとGiタンパク質Gi α の開始コドンとの間に存在していた。したがって、Giタンパク質は、ヌクレオチド1066から2133（SEQ. ID. NO. : 13）およびアミノ酸基356から711（SEQ. ID. NO. : 14）に位置している。当技術分野の専門家であれば、Giタンパク質と該当GPCRの3'末端とが融合しているGPCR融合タンパク質を構成するための技術を選択する能力を有するであろう。

【0654】

実施例3583

非内在性GPCRの構成的活性を測定するためのアッセイ

A. 細胞内IP₃蓄積アッセイ

1日目に、受容体（内在性および／または非内在性）を含む細胞を、24ウェルプレートに、通常は1×10⁵細胞／ウェルでまくことができる（ただし、その数は、最適化することができる）。2日目に、無血清DMEM50u1／ウェル中のDNA 0.25ugおよび無血清DMEM50u1／ウェル中のリポフェクタミン(lipofectamine) 2u1を初めに混合することにより、細胞をトランスフェクションすることができる。溶液を穏やかに混合し、室温で15～30分間インキュベーションする。細胞をPBS 0.5mlで洗浄し、無血清培地400u1をトランスフェクション培地と混合し、細胞に加える。次いで細胞を、37°C/CO₂ 5%で3～4時間インキュベーションし、次いで、トランスフェクション培地を除去し、通常の増殖培地1ml／ウェルに代える。3日目に、細胞を³H-ミオイノシトールで標識する。簡略には、培地を除去し、細胞をPBS 0.5mlで洗浄する。次いで、無イノシトール／無血清培地0.5ml (GIBCO BRL)／ウェルを、³H-ミオイノシトール0.25 μ Ci／ウェルと共に加え、細胞を、37°C/CO₂ 5%で16～18時間インキュベーションする。4日目に、細胞をPBS 0.5mlで洗浄し、無イノシトール／無血清培地、バーギリン10 μ M、塩化リチウム10mMを含むアッセイ培地0.45mlあるいはアッセイ培地0.4mlおよび最終濃度10 μ Mまでの10×ケタンセリン(ke-t) 50u1を加える。次いで細胞を37°Cで30分間インキュベーションする。次いで細胞を、PBS 0.5mlで洗浄し、ウェル1個当たり新鮮な氷冷停止液200u1 (1MのKOH; 18mMのホウ酸Na; 3.8MのEDTA)を加える。この溶液を氷上で5～10分間、または細胞が溶解するまで保ち、次いで、新鮮な氷冷中和溶液(7.5%HCl) 200u1で中和した。次いで、溶解産物を、1.5mlエッペンドルフ管に移し、クロロホルム／メタノール(1:2) 1ml／管を加える。この溶液を、15秒間攪拌し、上部相を、Bioread AG1-X8（登録商標）アニオン交換樹脂(100～200メッシュ)に添加する。最初に、この樹脂を、水で1:1.25W/Vで洗浄し、上部相0.9mlを、カラムに添加した。カラムを、5mMのミオイノシトール10mlおよび5mMのホウ酸Na/60mMのギ酸Na

1.0mLで洗浄する。イノシトールトリスリン酸塩を、0.1Mのギ酸／1Mのギ酸アンモニウム2mLを含有するシンチレーションカクテル10mLの入ったシンチレーションバイアル中で溶出する。カラムを、0.1Mのギ酸／3Mのギ酸アンモニウム10mLで洗浄することにより再生させ、H₂Oで2回すすぎ、水中で4°Cで貯蔵した。

図1を参照。図1は、いくつかの構成的に活性化された非内在性型のMCH受容体からのIP₃産生を、この内在性型の受容体と比較して説明している。内在性型のMCH受容体（「MCH-Rwt」）と比較すると、MCH-IC3-SST2は、IP₃蓄積において約27%の増加を示した。

【0655】

実施例3584

[³⁵S]GTPγSアッセイを使用しての化合物の測定

初めに、[³⁵S]GTPγSアッセイを使用して、候補化合物の直接的な同定をスクリーニングした（同時出願された特許出願09/826509号の実施例6参照）。好ましくは、同時出願された特許出願09/826509号の実施例6(2)に従い、MCH受容体：Gi融合タンパク質を利用した。[³⁵S]GTPγSアッセイを利用して、いくつかのリードヒット（lead hit）を同定した。

【0656】

実施例3585

ハイスループット機能性スクリーニング(High Throughput Functional Screening)：FLIPR(登録商標)

続いて、機能性ベースアッセイ(functional based assay)を、リードヒットを確認するため使用した；FLIPR(登録商標、Fluorometric Imaging Plate Reader)およびFDSS6000(登録商標、Functional Drug Screening System)と称される。このアッセイは、非内在性型のMCH受容体を使用したが、これは、MCH受容体の第3の細胞内ループを、SST2受容体のものと交換することにより調製した(特許出願第09/826509号の実施例2(B)(2)参照)。

FLIPRおよびFDSSアッセイにより、細胞中の細胞内Ca²⁺濃度を検出することができ、これをを利用して、受容体活性を評価し、代表的な化合物が、例えば、Gq共役型受容体に対するアンタゴニスト、逆アゴニストまたはアゴニストであるかどうかを決定することができる。細胞のサイトゾル中の遊離のCa²⁺の濃度は、非常に低い一方で、細胞外液および小胞体(ER)中のこの濃度は、非常に高い。したがって、Ca²⁺を形質膜およびERの両方のサイトゾルへと駆動する傾向を示す大きな勾配が存在する。FLIPR(登録商標)およびFDSS6000(登録商標)系(Molecular Devices Corporation, HAMAMATSU Photonics K.K.)を、高速スループットスクリーニングのための細胞内カルシウムの測定などの機能性細胞ベースアッセイを行うように設計する。蛍光の測定は、Gq共役型受容体の活性化の際のカルシウム放出と関連している。GiまたはGo共役型受容体は、簡単には、FLIPR(登録商標)およびFDSS6000(登録商標)系によって監視することができない。それというのも、これらのGタンパク質は、カルシウムシグナル経路と結びつかないためである。

[³⁵S]GTPγSアッセイを使用して同定されたリードヒットを確認するために、Fluorometric Imaging Plate Reader系を使用して、96ウェルマイクロプレート(または384ウェルマイクロプレート)中の細胞内蛍光の迅速で、動的な測定を可能にした。FLIPRおよびFDSS6000系により、全てのウェル中の蛍光の同時測定を毎秒、高い感度および精度で行うことができる。これらの系は、Gq共役型受容体の活性化の後に、数秒以内に生じる細胞内カルシウムフラックスを監視するような細胞ベース機能性アッセイを測定するためには理想的である。

簡略には、翌日のアッセイのために、細胞を、96ウェルに細胞5.5×10⁴/ウェルで、完全培地(10%ウシ血清、2mMのLのグルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウムおよびG4180.5mg/mL、pH7.4を含むダルベッコ変形イーグル培地)

と共にまく。アッセイの当日に、培地を除去し、細胞を、ローディング緩衝液 $100\mu l$ （2.5 mMのProbenecid、0.2%ウシ血清アルブミン0.5 mg/mlを含む完全培地中の4 μMのFluo-4-AM）と共に、5%CO₂インキュベーター中で、37°Cで1時間インキュベーションする。ローディング緩衝液を除去し、細胞を洗浄緩衝液（2.5 mMのProbenecid、20 mMのHEPES、0.2%ウシ血清アルブミン0.5 mg/mlを含有するハンクス平衡塩類溶液、pH 7.4）で洗浄する。様々な濃度の試験化合物 $150\mu l$ を細胞に加え、細胞を5%CO₂インキュベーター中、37°Cで30分間インキュベーションする。様々な濃度のMCHを含有する洗浄緩衝液 $50\mu l$ を、各ウェルに加え、MCHにより誘発された[Ca²⁺]iの一時的变化を、FLIPRまたはFDSSを使用して、96ウェルプレート中で、Ex. 488 nmおよびEm. 530 nmで、290秒間観察する。化合物のアンタゴニスト活性を試験する際には、50 nMのMCHを使用する。

FLIPR（登録商標）およびFDSS 6000（登録商標）の使用は、次の製造者指示書により行うことができる（Molecular Device Corporation, HAMAMATSU Photonics K. K.）。

結果は、下記に示した。

【表574】

化合物番号	IC ₅₀ 値(nM)
実施例 41	6
実施例 42	19

本明細書中で言及されているか、引用されている特許、特許出願、印刷刊行物および他の出版書類は、参考のために全体を本明細書中に組み込むことを意図している。

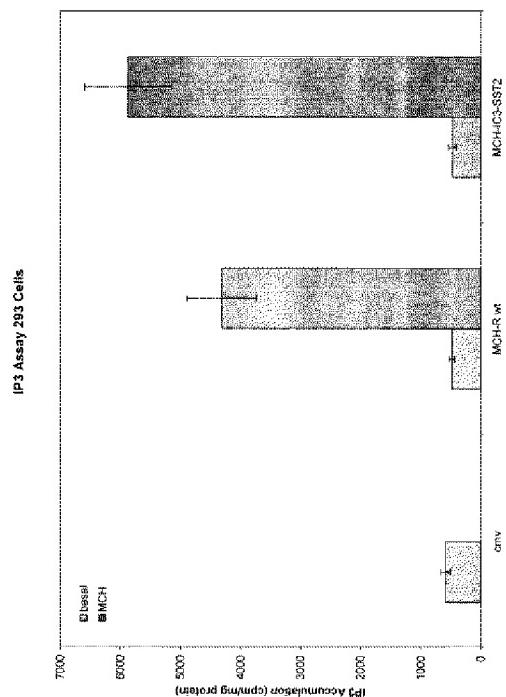
当分野の技術者には、本発明の好ましい実施形態に対して数多くの変化および変更を行うことができ、さらに、このような変化および変更を、本発明の意図を逸脱することなく行うことができることは理解されるであろう。したがって、付随する請求項は、本発明の真の意図および範囲に該当するそのような変化の全てを包含することを意図している。

【図面の簡単な説明】

【0657】

【図1】内在型のMCH受容体と比較した数種の非内在型構成的に活性化させたMCH受容体から生じるIP₃産生を説明している。

【図1】



【配列表】

2004315511000001.app

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード（参考）
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	

(72)発明者 表寺 克紀

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72)発明者 トラン、テュイー アン

アメリカ合衆国、カリフォルニア、サンディエゴ、フェアポート ウェイ 4833

(72)発明者 クレイマー、ブライアン オーブリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア、サンディエゴ、フライアーズ ロード 5645、ナンバー
358

(72)発明者 ピーリー、ナイジェル ロバート アーノルド

アメリカ合衆国、カリフォルニア、ソラナ ビーチ、ロマ コルタ ドライブ 227

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB07 BB09 CC31 CC34 CC42 CC51 CC58 CC62

CC75 CC76 CC81 CC92 DD04 DD06 DD12 DD14 DD22 DD25
DD31 DD62 EE014C086 AA02 AA03 BC46 BC50 BC52 BC60 BC67 BC68 BC69 BC70
BC71 BC73 BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA02
MA05 NA14 ZA01 ZA12 ZA70 ZC61